E. DIUG
I. TRIGUBENCO

TEHNOLOGIA MEDICAMENTELOR ÎN FARMACIE

E. DIUG

I. TRIGUBENCO

TEHNOLOGIA MEDICAMENTELOR ÎN FARMACIE

Aprobat de Comisia de Experţi *Medicină*
a Ministerului Ştiinţei şi Învăţămîntului
al Republicii Moldova



CHIŞINAU
UNIVERSITAS
1992

PREFAȚĂ

Prezentul manual este alcătuit în conformitate cu programa didactică «Tehnologia medicamentelor», precum și respectînd indicațiile Farmacopeii de Stat, altor documente tehnice de normare. Concomitent, autorii au făcut și unele schimbări de ordin metodic, au ținut să reflecte realizările recente ale științei farmaceutice bazate pe concepția biofarmaceutică a formei medicamentoase, precum și să reliefeze metodele moderne de preparare a medicamentelor în farmacii, fără a supraîncărca manualul cu momente neesențiale.

Tehnologia medicamentelor se bazează pe disciplinele chimice, medicale și speciale, de aceea în capitolele respective ale manualului noțiunile teoretice respective din aceste discipline au fost adaptate la tehnologia medicamentelor prin cazuri concrete din practica farmaceutică.

La descrierea unor forme medicamentoase s-a acordat o deosebită atenție procedeelor moderne de preparare a medicamentelor aplicate în practica farmaceutică din țară. Concomitent, sînt oglindite regulile și procedeele de preparare a medicamentelor, ele fiind explicate accesibil în plan teoretic. În acest scop, la analiza unor exemple de rețete sînt descrise cîteva procedee care ar putea fi aplicate. Drept exemple au fost selectate rețete dintre cele mai frecvent întîlnite în practica medicală din Republica Moldova.

INTRODUCERE

Tehnologia medicamentelor este o știință ce studiază teoria și practica preparării medicamentelor și evaluării biofarmaceutice a acestora. Obiectul principal de studiu al acestei discipline este procesul de transformare a substanțelor medicamentoase în forme medicamentoase ce pot fi administrate bolnavilor în scop terapeutic (soluții, pulberi, comprimate, unguente, infuzii, decocturi, supozitoare etc.). Formele medicamentoase pot fi preparate în farmacie, pe baza rețetelor formulate de medic, sau în industria farmaceutică, conform formulelor standardizate.

Tehnologia medicamentelor abordează probleme diverse: studierea formulării și biodisponibilității medicamentelor; cercetarea operațiilor generale și specifice aplicate la prepararea formelor medicamentoase; examinarea chestiunilor referitoare la stabilitatea, condiționarea și verificarea calității medicamentelor.

Scopul esențial al farmacistului este de a pregăti un medicament dozat corect, stabil din punct de vedere chimic, fizic și microbiologic, activ terapeutic și acceptabil pentru a fi administrat. Realizarea acestor deziderate impune elaborarea unei formule bazate pe concepția biofarmaceutică a medicamentului, cît și prepararea adecvată a remediului medicamentos, bazîndu-se pe cunoașterea profundă a tehnologiei medicamentelor, altor discipline farmaceutice.

Studiul tehnologiei medicamentelor are drept scop crearea bazei teoretice a procesului de acumulare a deprinderilor și îndemînărilor practice de preparare a medicamentelor. Menționînd importanța medicamentelor și necesitatea studierii lor, marele savant rus academicianul I. P. Pavlov scria: «Trebuie să recunoaștem că principalul după universalitate procedeu de tratament este administrarea substanțelor medicamentoase în organism. Aproape în toate cazurile, chiar și în obstetrică și în chirurgie, paralel cu manipulațiile speciale se administrează medicamente. E corect deci că studierea exactă a acestei arme universale a medicului are și trebuie să aibă o importanță primordială».

Crearea unui medicament prezintă un proces laborios, care durează pînă la 8—10 ani. Din acest răstimp, 4—5 ani sînt dedicați cercetărilor farmaceutice, menite să rezolve problemele de formulare a medicamentului, de stabilitate, disponibilitate biologică op-

timă cu efecte secundare minime, comoditate în administrare. Din fiecare 10 000 de substanțe sintetizate sau izolate din produse vegetale şi animale doar cîteva zeci devin medicamente.

Direcțiile actuale de cercetări în domeniul creării formelor medicamentoase evaluate sînt bazate pe conceptul că medicamentul trebuie să atingă scopul final şi să fie eficace în cantități cît mai mici, să excludă la maximum supradozarea organismului cu medicamente şi substanțe auxiliare, pentru a-l feri de eforturi inutile.

In ultimii ani creşte ponderea de forme meidcamentoase preparate industrial (85—90%) — lucru firesc, deoarece există necesitatea de a îndestula cerințele crescînde ale ocrotirii sănătății. Rezolvarea ultimei probleme nu permite însă realizarea la maximum a conceptului actual privind medicamentele, menționat anterior. Prepararea lor în farmacii poate soluționa diferite chestiuni de individualizare a tratamentului: alegerea dozelor acceptabile în dependență de vîrsta bolnavului şi formelor medicamentoase disponibile, aplicarea substanțelor medicamentoase noi în diverse prescripții etc.

PARTEA I. GENERALITĂȚI

CAPITOLUL 1. TERMINOLOGIA FARMACEUTICĂ UTILIZATĂ ÎN TEHNOLOGIA MEDICAMENTELOR

Metodele moderne de combatere a diferitelor maladii includ diverse activități medicale. Orice intervenție medicală care influențează curativ asupra organismului bolnav contribuind la ameliorarea sau lichidarea procesului patologic se numește *remediu curativ (remedium)*. Există trei categorii de remedii: chimice, fizice, psihice.

Remediile chimice prezintă substanțe medicamentoase naturale sau de sinteză transformate în forme medicamentoase acceptabile pentru administrare.

Remediile fizice includ diferiți agenți fizici ce influențează procesul patologic în direcția ameliorării sau suprimării lui (căldura, curenții de diferite tensiuni, razele solare, razele ultraviolete, razele *X*, ultrasunetul, manipulările reflexoterapeutice etc.).

Remediile psihice sînt niște mijloace de influențare a psihicului (treningul autogen, hipnotismul, sugestia etc.).

Pe parcursul procesului de studiere a tehnologiei medicamentelor, vom însuși calitățile și metodele de preparare a remediilor chimice, care constituie preparatele de bază aplicate în tratarea diferitelor maladii. Sub acest aspect vom face o sistematizare a termenilor farmaceutici uzuali și a interacțiunii lor. Printre termenii de bază la compartimentul în discuție vom menționa următorii:

remediu farmacologic — substanță sau amestec de substanțe cu acțiune farmacologică bine determinată, obiect al cercetărilor clinice;

remediu medicamentos — remediu farmacologic autorizat de organele respective pentru administrare în terapia, profilaxia sau diagnosticarea maladiilor oamenilor și animalelor;

remediu medicamentos toxic — remediu ce acționează farmacodinamic foarte energic asupra organismului în cantități mici, de ordinul miimilor sau zecimilor de miimi de gram; la supradozare poate provoca efecte toxice, iar în doze exagerate — moartea (remediile similare sînt incluse în lista *A* a Farmacopeii);

remediu medicamentos puternic activ — remediu ce exercită asupra organismului o acțiune farmacodinamică energică în cantități de ordinul sutelor sau zecilor părți de gram, iar dacă se depășește doza maximă — poate cauza accidente grave (remediile de acest ordin sînt incluse în lista *B* a Farmacopeii);

remediu medicamentos anodin (adinamic) — remediu ce acționează asupra organismului farmacodinamic în cantități mai mari, chiar de ordinul gramelor, fără a produce tulburări grave;

remediu medicamentos cu acțiune stupefiantă (stupefiant) — remediu ce provoacă o stare de euforie efemeră a organismului, iar după administrare repetată poate provoca obișnuință, ducînd la toxicomanie;

substanță medicamentoasă — remediu medicamentos ce prezintă un compus chimic individual, o substanță biologică sau un extractiv;

produs vegetal medicamentos (drog) — produs vegetal autorizat de organele respective pentru aplicare în practica medicală;

substanță auxiliară — substanță aditivă, necesară la prepararea formelor medicamentoase;

formă medicamentoasă — unitate dialectică a substanței medicamentoase și a substanțelor auxiliare, exprimată prin starea accesibilă a remediului medicamentos sau a produsului vegetal medicamentos, comodă pentru administrare, prin care se manifestă acțiunea terapeutică scontată, lipsită de efecte secundare;

medicament sau preparat medicamentos — remediul medicamentos prezent într-o formă medicamentoasă bine determinată. Relațiile reciproce ale termenilor farmaceutici sînt prezentate în schema ce urmează (fig. 1).

Exempli causa: Rp.: *Antipyrini 1,5*
Infuzi herbae Adonidis vernalis ex 6,0
180 ml.
Natrii bromidi 4,0
Tincturae Convallariae 5 ml
M. D. S. Intern, cîte o lingură de 3 ori/zi.

Să caracterizăm această prescripție și componentele ei conform terminologiei farmaceutice:

antipirina este o substanță medicamentoasă de origine chimică (1-fenil-2, 3-dimetil-pirazolonă-5), cu anumite proprietăți fizicochimice: pulbere cristalină de culoare albă, fără miros, cu gust amar slab, ușor solubilă în apă, etanol, cloroform, greu solubilă în eter. Ea prezintă un remediu medicamentos puternic activ (lista *B*), cu acțiune analgezică și antipiretică intensă (după administrarea orală concentrația sanguină maximă a substanței se realizează la circa 1—2 ore; perioada de înjumătățire biologică este egală cu 11—12 ore). Dozele maxime: pentru o dată (unică) — 1,0 g, pentru 24 de ore (cotidiană, sau nictemerală) — 3,0 g;

partea aeriană de rușcuță-de-primăvară prezintă un produs vegetal medicamentos, remediu medicamentos puternic activ (lista *B*) cu conținut de heterozide cardiotonice (50—66 UAB/g sau 6,3—8 UAP/g) și acțiune cardiotonică;

natriul bromid este o substanță medicamentoasă de origine chimică, avînd următoarele proprietăți fizico-chimice; pulbere cristalină de culoare albă, fără miros, cu gust sărat. Higroscopică, solu-

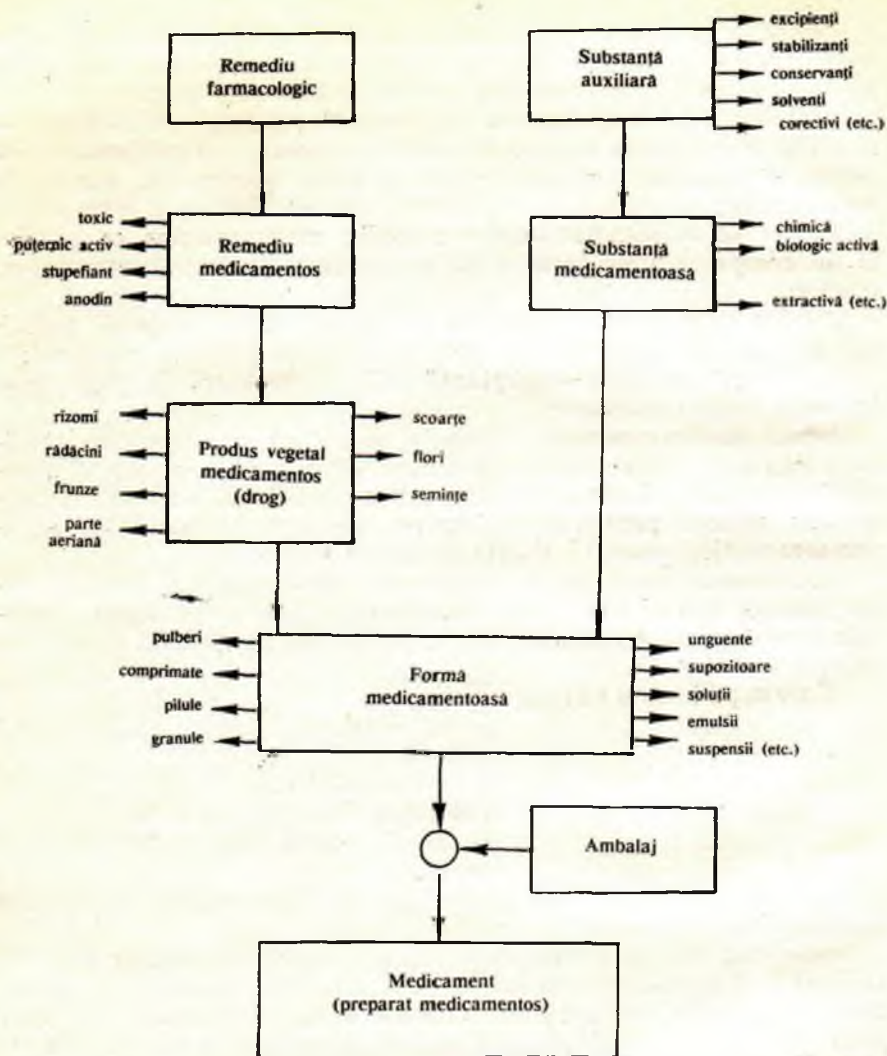


Fig. 1. Schema relațiilor reciproce ale termenilor farmaceutici

bilă în 1,5 părți apă și în 10 părți etanol. Remediu medicamentos anodin cu acțiune calmantă;

tinctura de lăcrimioară — substanță medicamentoasă sub formă de soluție alcoolică extractivă, preparată prin extracție cu etanol de 70% din partea aeriană de lăcrimioară în raportul de 1:10,— prezintă un lichid transparent de culoare brună-verzuie, cu miros specific slab și gust amar. Este un remediu medicamentos anodin cardiotonic, cu conținut de heterozide cardiotonice (10,4—13,3 UAB/ml sau 2,0—2,5 UAP/ml);

apa purificată este o substanţă auxiliară şi serveşte drept extragent la prepararea infuziei.

Forma medicamentoasă examinată va fi caracterizată astfel: formă medicamentoasă lichidă (mixtură-infuzie), cu conţinut de substanţe medicamentoase energic active (antipirină, parte aeriană de ruşcuţă-de-primăvară), soluţie extractivă alcoolică (tinctură de lăcrimioară) şi substanţă medicamentoasă anodină fotosensibilă (natriu bromid).

Succesivitatea proceselor va fi următoarea: mai întîi se va prepara infuzia, în care se va dizolva antipirina şi natriul bromid; infuzia va fi strecurată în flaconul de livrare de culoare brună, apoi se va adăuga tinctura de lăcrimioară. Produsului finit şi ambalat i se va aplica eticheta «Mixtură. Intern», cu menţiunea: «A păstra la loc răcoros şi ferit de lumină». Pe etichetă se vor mai indica numele şi prenumele bolnavului, modul de administrare a preparatului. Ultimul e considerat medicament sau preparat medicamentos cu destinaţie cardiotonică.

In tehnologia medicamentelor se mai întîlnesc şi alţi termeni specifici, printre care:

farmacie — 1) ansamblu de ştiinţe farmaceutice care studiază organizarea, conducerea şi economia instituţiilor farmaceutice, plantele medicinale, prepararea medicamenteler şi controlul calităţii lor; 2) instituţie farmaceutică cu funcţii de asistenţă a populaţiei şi a instituţiilor curative-profilactice cu medicamente şi confecţii medicale;

farmacist — specialist cu studii farmaceutice superioare care se ocupă de organizarea activităţii întreprinderilor şi instituţiilor farmaceutice, prepararea şi controlul calităţii medicamentelor etc.;

farmacist-clinicist — farmacist specializat în biofarmaceutica formulării medicamentelor şi consultaţia medicilor asupra tratamentului medicamentos etc.;

farmacist-tehnician — specialist cu studii farmaceutice medii speciale care se ocupă de prepararea medicamentelor în farmacie etc.;

farmacopee — culegere de monografii farmacopeice, metode de analiză şi alte specificări normative, autorizată de organele respective ale Ministerului Sănătăţii;

monografie farmacopeică — document tehnic de normare ce reflectă exigenţele privind calitatea substanţelor medicamentoase, a produselor medicamentoase vegetale sau a medicamentelor, avînd caracter de standard;

monografie farmacopeică temporară — monografie farmacopeică autorizată pe un termen stabilit (de regulă, pentru 3 ani);

nomenclator de stat al remediilor medicamentoase — document informativ privind remediile medicamentoase autorizate pentru producere şi administrare;

cifru de înregistrare — număr de documentare atribuit remediului medicamentos înregistrat în ţară şi inclus în Nomenclatorul de Stat al remediilor medicamentoase;

permis de înregistrare — act de autorizare a înregistrării remediului medicamentos;

efect secundar (reacție adversă) — acțiune ce caracterizează capacitatea substanței medicamentoase de a avea, concomitent cu efectul terapeutic de bază, acțiuni nedorite sau nocive.

Dintre termenii ce caracterizează formele medicamentoase vom menționa următorii:

aerosol (spray) — sistem dispers în care mediul de dispersie prezintă un gaz sau un amestec de gaze, iar faza dispersată — substanța medicamentoasă în stare solidă sau lichidă, ambalate întrun flacon special;

capsulă (cașetă) — formă medicamentoasă divizată pentru uz intern, constituind un înveliș solid cu pereți din gelatină sau alți biopolimeri, în care se închide substanța medicamentoasă;

comprimat (tabletă) — formă medicamentoasă solidă pentru administrare internă, externă sau injectabilă (după dizolvare în solvent corespunzător) obținută prin comprimarea amestecului de substanțe medicamentoase și auxiliare;

decoct — soluție extractivă apoasă ce se deosebește de infuzie prin regimul de extracție;

drajeu — formă medicamentoasă solidă pentru uz intern obținută prin stratificarea substanțelor medicamentoase și auxiliare pe granule sferice;

emulsie — sistem dispers de lichide nemiscibile destinat pentru administrare internă, externă sau injectabilă;

extract — extras concentrat din produse vegetale de consistență lichidă, solidă sau moale destinat pentru uz intern sau extern;

granulă — formă medicamentoasă solidă pentru uz intern, de configurație sferică, ovoidă sau cilindrică, cu conținut mic de substanțe medicamentoase;

infuzie — soluție extractivă apoasă din produs vegetal sau de extract standardizat, pentru uz intern sau extern;

liniment — unguent lichid;

pastă — unguent cu conținut de substanțe medicamentoase pulverulente mai mare de 25%;

peliculă (film) medicamentoasă — formă medicamentoasă sub aspect de film din polimer;

peliculă oftalmică **— peliculă medicamentoasă ce substituie picăturile oftalmice;**

picături — formă medicamentoasă lichidă pentru uz intern sau extern, administrată în picături;

pilulă — formă medicamentoasă solidă divizată, de configurație sferică, preparată prin modelarea masei plastice a amestecului de substanțe medicamentoase și auxiliare, destinată pentru uz intern;

plasture — formă medicamentoasă pentru uz extern, cu aspect de masă plastică care la temperatura corpului se înmoaie și aderă la piele sau este extinsă în strat subțire pe un vehicul;

pulbere — formă medicamentoasă solidă pentru uz intern, ex-

tern sau injectabil (după dizolvare în solvent corespunzător), cu aspect pulverulent;

spansulă — capsulă pentru uz intern cu conținut de microdrajeuri, microgranule sau microcapsule și cedare selectivă a substanțelor medicamentoase;

soluție — formă medicamentoasă lichidă pentru uz intern, extern sau injectabil obținută prin dizolvarea unei sau a mai multor substanțe medicamentoase;

supozitor — formă medicamentoasă solidă la temperatura de cameră, pentru incorporare în cavități (rect, vagin, uretră), care la temperatura corpului se topește sau se dizolvă;

suspensie — sistem dispers pentru administrare internă, externă sau injectabilă, în care substanța solidă insolubilă este dispersată în lichid;

tinctură — soluție extractivă alcoolică pentru uz intern sau extern obținută din produs vegetal fără încălzire și fără înlăturarea solventului;

unguent — formă medicamentoasă moale pentru uz extern cu consistență vîscoasă.

Pe lîngă termenii menționați, în tehnologia medicamentelor sînt folosite cuvinte și expresii latine, întîlnite mai ales în rețete. Printre cele mai uzuale vom enumera:

acidum,-i — acid
activatus,-a — activat
ad — pentru, pînă la
adde,-ere — a adăuga
adduco,-ēre — a aduce
adeps,-ipis — grăsime
adhaesivus, -a, -um — adeziv, lipicios
adheresco, -ēre — a adera, a lipi
adhibeo, ēre — a folosi, a utiliza, a întrebuința
ad hoc — pentru aceasta
adjuvans, -antis — adjuvant, substanță auxiliară
admisceo, -ēre — a adăuga, a uni
adsorbens,-ntis — adsorbant
adsorbeo, -ēre — a adsorbi, a îmbiba
adspersorium, -i — pudră
aegrotus, -i — bolnav, pacient
aequalis, -e — egal
aerophorus, -a, -um — efervescent, purtător de aer
aerosolum, -i — aerosol
aether, -eris — eter
aethereus, -a, -um — eteric
agito, -are — a amesteca, a agita
albus, -a, -um — alb
alcalinus, -a, -um — alcalin, bazic
alcaloidum, -i — alcaloid
alcohol, -lis — alcool, etanol
amarus, -a, -um — amar

ammoniatus, -a, -um — amoniacal
ammonium, -i — amoniac
amorphus, -a, -um — amorf
ampulla, -ae — **ampulă, fiolă**
amylaceus, -a, -um — de amidon
amylum, -i — amidon
anhydricus, -a, -um — anhidru, lipsit de apă
anisatus, -a, -um — de anis
antisepticus, -a, -um — antiseptic
apparo, -are — a prepara, a pregăti
aqua, -ae — apă
aquosus, -a, -um — apos
aromaticus, -a, -um — aromatic
assumo, -ēre — a administra intern
asepticus, -a, -um — aseptic
aut — sau
bacillus, -i — bacil, bugiu, bastonaş (formă medicamentoasă)
bactericidus, -a, -um — bactericid
balsamum, -i — **balsam, răşină, de origine vegetală**
basis,-is — **bază, excipient, substanţă medicamentoasă de bază**
bis — a doua oară, repetat
bolus, -i — bolus (formă medicamentoasă), pilulă cu masa mai mare de 0,5 g
bolus, -us alba — lut alb, caolin
bonus, -a, -um — bine, bun, de folos
brevis, -e — scurt
butyrum, -i — unt, ulei (solid)
cacao — **cacao (Butyrum Cacao — unt de cacao)**
calidus, -a, -um — **cald, fierbinte**
capsula, -ae — **capsulă pentru** medicamente
carbo, -onis — cărbune
cardinalis, -e — principal, de bază, cardinal
cavum, -i — cavitate
cavus, -a, -um — gol
cera, -ae — ceară
ceratus, -a, -um — cerat
cereus, -a, -um — de ceară
charta, -ae — hîrtie
chartaceus, -a, -um — de hîrtie
cito — urgent, repede
claudo, -ēre — a închide, a astupa
clausus, -a, -um — închis, astupat
coeruleus, -a, -um — albastru
colatio, -onis — strecurare
colatura, -ae — colatură, lichid strecurat
colatus, -a, -um — strecurat
colla, -ae — clei
collyrium, -ii — colir pentru ochi (oftalmic)
colo, -are — a strecura

color,-oris — culoare
coloratus, -a, -um — colorat
compendium, -i — compendiu (expunere concisă a unei concepţii sau a principiilor unor discipline), lucrare scurtă
compositio, -onis — compoziţie, prescripţie, asociere
concentratus, -a, -um — concentrat
concido, -ēre — a tăia, a mărunţi, a tritura
concisus, -a, -um — tăiat, mărunţit
confitio, -ere — a face, a confecţiona, a obţine, a prepara
conservo, -are — a păstra, a conserva
conservatus, -a, -um — a conserva, pus la păstrare, ferit de alterare
consperge! — presoară, conspergă
conspergo, -ēre — a presăra
constituens, entis — consistent, care dă formă
constituo, -ēre — a alcătui, a da formă, a constitui o formă
contero, -ēre — a tritura, a fărîmiţa
contrarius, -a, -um — invers, viceversa, contrar
contudo, -ēre — a zdrobi, a sfărîma
convolo, -ēre — a înveli, a împacheta
coque, -ēre — a fierbe, a clocoti
corium, -ii — strat, corium, derm
corpus, -oris — corp, masă, substanţă
corrigens, -entis — corectiv de gust, miros, culoare
cortex, -icis — scoarţă
cribrum, -i — sită
cum — cu
cuticula, -ae — cuticulă
cutis, -is — piele
de — despre, de la
decoctum, -i — decoct
depuratus, -a, -um — depurat, purificat, curăţit
derivo, -are — a proveni, a deriva
descendens, -entis — descendent, coborîtor, descensiv
desicco, -are — a usca
destillatio, -onis — distilare, antrenarea vaporilor şi condensarea lor
destillo, -are — a distila, a curge cu picătura
determino, -are — a determina, a aprecia
devoro, -are — a înghiţi, a administra
die — în zi, ziua
dies, -ei — ziua
digero, -ēre — a infuza
diluo, -ēre — a dilua
dilutus, -a, -um — diluat
dispenso, -are — a împărţi în doze, a diviza
distruo, -ēre — a distruge, a degrada, a sfărîma
divido, -ēre — a diviza, a împărţi

divisus, -a, -um — divizat
do, dare — a da, a elibera
dosis, -is — doză
dragées — drajeuri
dulcamarus, -a, -um — dulce-amărîu
dulciș, -e — dulce
dum — pînă ce
duplex, -icis — dublu
durus, -a, -um — tare, dur
e, ex — din
ebullio, -ire — a fierbe, a clocoti
effectus, -us — acțiune, rezultat, efect
elaboro, -are — a produce, a elabora
elixirium, -ii — elixir, băutură de preț (arab, *al iksir* — medicament)
emollio, -ire — a înmuia
emplastrum, -i — plasture
emulsio, -onis — emulsie
enteralis, -e — enteral, prin tractul gastrointestinal
enterosolubilis, -e — solubil în intestin, enterosolubil
est — este
et — și
etiam — de asemenea
exempli causa — exemplu, model
exsicco, -are — a usca
ex tempore — în caz de necesitate, ex tempore
extende, -ēre — a unge, a extinde un strat lipicios, unsuros
externus, -a, -um — extern
extractum, -i — extract
extraho, -ēre — a extrage
filtratum, -i — filtrat
filtro, -are — a fltra
filtrus, -i — filtru
flavus, -a, -um — galben
flos, -oris — floare
fluidus, -a, -um — fluid, lichid
folium, -ii — frunză
frigidus, -a, -um — rece
fructus, -us — fruct
fuscus, -a, -um — întunecat, brun
gargarisma, -atis — medicament lichid dezinfectant pentru clătirea gîtului, gargară, colutorie
gemma, -ae — mugur
globulus, -i — globulă, ovulă
granulum, -i — granulă
graveolens, -entis — puternic mirositor, parfumat
gustus, -us — gust
gutta, -ae — picătură
herba, -ae — iarbă, partea aeriană a plantei

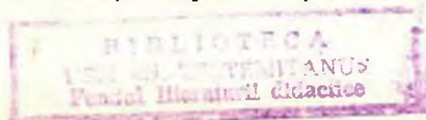
heroicus, -a, -um — puternic activ
humidus, -a, -um — umed
hydricus, -a, -um — apos
hygroscopicus, -a, -um — higroscopic
idem — acelaşi, aceeaşi
igitur — astfel
includo, -ere — a include, a introduce
infundo, -ēre — a infuza, a acoperi cu apă
infuzum, -i — infuzie
injectabilis, -e — injectabil
injectio, -ōnis — injecţie
inscriptio, -ōnis — inscripţie
insolubilus, -e — insolubil
internus, -a, -um — intern
invocatio, -onis — adresare
isotonicus, -a, -um — izotonic
lagena, -ae — flacon
lavo, -are — a spăla
levis, -e — uşor
linimentum, -i — liniment, unguent lichid
liquefactus, -a, -um — lichid, lichefiat
liquidus, -a, -um — lichid
liquor, -ōris — soluţie, lichid
lucidus, -a,-um — trasparent, luminos, lucid
macero, -are — a macera, a înmuia, a infuza
magister, -tri — învăţător, profesor
magnus, -a, -um — mare
medicamentum, -i — medicament
medicatus, -a, -um — medical, terapeutic
medicinalis, -e — medicinal, terapeutic
misceo, -ēre — a amesteca
optimus, -a, -um — optimal, cel mai bun
os, -oris — gură
ovulum, -i — ovul (formă medicamentoasă)
paro, -are — a prepara
pars, partis — o parte
partim, — separat, aparte
pasta, -ae — pastă
pastillus, -i — pastilă (formă medicamentoasă)
pectoralis, -e — pectoral
per — în timp de, peste, prin intermediul
per os — prin gură
per rectum — prin rect
per se — în stare pură, curată
percolatio, onis — percolare, strecurare
pessarium, -ii — pesar (formă medicamentoasă)
pharmaceuta, -ae — farmacist
pharmacon, -i — medicament
pharmacopoea, -ae — farmacopee

pilula, -ae — pilulă
pinguis, -e — gras
pistillus, -i — pistil
pix, picis — rășină
planta, -ae — plantă
pondus, -eris — masă
potius, -us — băutură poțiune
praeparatum, -i — preparat
praescribo, -ēre — a prescrie
praescriptio, -ōnis — prescripție, formulă, rețetă
pressura, -ae — presiune, presare
pro — pentru, în loc de
produco, -ēre — a produce
profundus, -a, -um — profund, adînc
proportio -ōnis — raport, proporție
provideo, -ere — a prezice, a preveni, a face rezervă
puerilis, -e — pentru copii
pulveratus, -a, -um — pulverulent, sub formă de pulbere
pulvero, -are — a pulveriza, a transforma în pulbere
pulvis, -eris — pulbere
purificatus, -a -um — purificat, curățit
purus, -a, -um — pur, curat
pyrogenes, -is — pirogen, care ridică temperatura corpului
quantum, -i — cît
quantum satis — cît trebuie, cît este necesar
radix, -icis — rădăcină
receptum, -i — rețetă
recipio, -ēre — a lua, a căpăta
rectalis, -e — rectal
rectificatus, -a, -um — rectificat
refrigeratio, -ōnis — răcire
remedium, -ii — remediu, remediu medicamentos
repeto, -ēre — a repeta
res redus — produs vegetal
rotundus, -um — rotund
ruber, -bra, -brum — roșu
saccharum, -i — zahăr
sacculus, -i — săculteț, pungă
sal, salis — sare
salsus, -a, -um — sărat
sanitas, -atis — sănătate
sano, -are — a trata o boală
sapo, -onis — săpun
sapon, -oris — gust
satis — suficient, necesar
scatula, -ae — cutiuță
semper — totdeauna
separo, -are — a separa
servo, -are — a păstra, a conserva

seu — sau, mai bine zis
si — dacă
sic — aşa
siccus, -a, -um — uscat
signatura, -ae — mod de administrare
similis, -e — asemănător, identic
similitudo, -inis — asemănător
simplex, -icis — simplu
sine — fără
sirupus, -i — sirop
solidus, -a, -um — solid, tare
solubilis, -e — solubil
solutio, -onis — soluţie
solutus, -a, -um — dizolvat
spirituosus, -a, -um — alcoolic, etanolic
spissus, -a, -um — dens
standartisatus, -a, -um — standardizat
statim — imediat
sterilis, -e — steril
sterilisatus, -a, -um — sterilizat
steriliso, -are — a steriliza
stilus, -i — creion medicinal
sublingualis, -e — sub limbă
substantia, -ae — substanţă, esenţă, materie
suppositorium, -ii — supozitor
tabuletta, -ae — tabletă, comprimată
tempus, -oris — timpul
tinctura, -ae — tinctură
turbidus, -a, -um — tulbure, opalescent
unguentum, -i — unguent
usus, -us — întrebuinţare, utilizare, folosire
utilis, -e — valabil pentru utilizare, util
vas, vasis — vas
vegetabilis, -e — vegetal
venenosus, -a, -um — toxic
venena, -orum — substanţă toxică
viridis, -e — verde
vitreus, -a, -um — din sticlă
vitrum, -i — flacon, vas de sticlă
volatilis, -e — volatil.

CAPITOLUL 2. NORMAREA CALITĂŢII, PRESCRIEREA, AMBALAREA, ETICHETAREA ŞI LIVRAREA MEDICAMENTELOR

Calitatea medicamentelor depinde în mare măsură de valoarea materiei prime (remediilor farmacologice, produselor vegetale), a substanţelor medicamentoase iniţiale, precum şi de modul de pre-



seu — sau, mai bine zis
si — dacă
sic — aşa
siccus, -a, -um — uscat
signatura, -ae — mod de administrare
similis, -e — asemănător, identic
similitudo, -inis — asemănător
simplex, -icis — simplu
sine — fără
sirupus, -i — sirop
solidus, -a, -um — solid, tare
solubilis, -e — solubil
solutio, -onis — soluţie
solutus, -a, -um — dizolvat
spirituosus, -a, -um — alcoolic, etanolic
spissus, -a, -um — dens
standartisatus, -a, -um — standardizat
statim — imediat
sterilis, -e — steril
sterilisatus, -a, -um — sterilizat
steriliso, -are — a steriliza
stilus, -i — creion medicinal
sublingualis, -e — sub limbă
substantia, -ae — substanţă, esenţă, materie
suppositorium, -ii — supozitor
tabuletta, -ae — tabletă, comprimată
tempus, -oris — timpul
tinctura, -ae — tinctură
turbidus, -a, -um — tulbure, opalescent
unguentum, -i — unguent
usus, -us — întrebuinţare, utilizare, folosire
utilis, -e — valabil pentru utilizare, util
vas, vasis — vas
vegetabilis, -e — vegetal
venenosus, -a, -um — toxic
venena, -orum — substanţă toxică
viridis, -e — verde
vitreus, -a, -um — din sticlă
vitrum, -i — flacon, vas de sticlă
volatilis, -e — volatil.

CAPITOLUL 2. NORMAREA CALITĂŢII, PRESCRIEREA, AMBALAREA, ETICHETAREA ŞI LIVRAREA MEDICAMENTELOR

Calitatea medicamentelor depinde în mare măsură de valoarea materiei prime (remediilor farmacologice, produselor vegetale), a substanţelor medicamentoase iniţiale, precum şi de modul de pre-

parare. Spre exemplu, dacă la prepararea infuziei de parte aeriană de ruşcuţă-de-primăvară cu conţinut standard de heterozide cardiotonice (60 UA/ml) nu se respectă regimul de temperatură, rezultă un produs finit necalitativ. Deci, calitatea materiei prime, a substanţelor medicamentoase şi celor auxiliare, precum şi procedeele tehnologice trebuie să corespundă anumitelor exigenţe şi norme, stabilite în producţia de medicamente prin documente tehnice de normare: Farmacopee, monografie farmacopeică, monografie farmacopeică temporară, standard de stat, standard de resort (domeniu, ramură, întreprindere), precum şi prin ordine ale Ministerului Sănătăţii etc.

Farmacopeea (gr. *pharmakon* — remediu, *poiein* — a face), ce prezintă, după cum s-a menţionat anterior, o culegere de monografii farmacopeice, metode de analiză şi alte specificări normative, este un document legislativ, indicaţiile căruia sînt obligatorii pentru toate instituţiile şi întreprinderile antrenate în prepararea, conservarea, controlul medicamentelor şi pentru cele care le utilizează. La elaborarea farmacopeilor participă instituţii ştiinţifice şi întreprinderi, instituţii de învăţămînt specializate. Redactarea Farmacopeii şi autorizarea standardelor este prerogativa organelor respective ale Ministerului Sănătăţii.

Farmacopei de stat editează actualmente toate ţările. Pentru întîia oară termenul *farmacopee* a fost folosit în anul 1546, cînd a fost editată la Lion (Franţa) *Pharmakopoea Lugdunensis*. În anul 1765, în Rusia, a apărut *Pharmakopoea Castrensis* (Farmacopeea Militară), apoi, în anul 1778 a fost editată farmacopeea civilă — *Pharmakopoea Rossica*. Toate aceste documente au apărut în limba latină. Prima farmacopee în limba rusă datează cu anul 1866.

După apariţia ediţiei a X-a a Farmacopeii de Stat a U. R. S. S. (1968) au fost publicate monografii farmacopeice de valoare juridică echivalentă cu a Farmacopeii. A început lucrul asupra ediţiei a XI-a, alcătuită din mai multe volume, două dintre care au apărut deja: volumul 1, editat în 1987, «Metode generale de analiză», include 54 monografii ce reflectă metodele de analiză fizice, instrumentale şi chimice a preparatelor medicamentoase şi produselor vegetale, precum şi 5 tabele alcoolimetrice; volumul 2, scos de sub tipar în 1989, «Metode generale de analiză», «Produse vegetale medicamentoase», include 40 de monografii specializate şi 16 ce oglindesc generalităţi ale formelor medicamentoase, metode biologice şi microbiologice de analiză, tabelul picăturilor şi tabelul echivalenţilor izotonici după natriu clorid.

Prima Farmacopee Română a apărut în 1863, fiind redactată de eminentul farmacist Constantin Hepites, atît în limba latină, după cum se obişnuia pe atunci, cît şi în română. Ediţiile ulterioare au apărut numai în limba română, cea mai recentă, a IX-a, datînd cu anul 1976. În ultimii ani au mai apărut două suplimente la ea, respectiv în 1981 şi 1984.

Orice monografie farmacopeică prezintă un document tehnic de

normare ce cuprinde exigențe privind calitatea remediului medicamentos, produsului vegetal sau medicamentului și are valoare de standard, care autorizează medicamentele industriale produse în serie și le confirmă pentru utilizare în practica medicală. Pe lîngă monografiile menționate există și monografii farmacopeice temporare, autorizate pe un termen stabilit (de obicei, pînă la 3 ani), care confirmă medicamentele produse în primele tranșe industriale.

Toate monografiile farmacopeice sînt înregistrate de Ministerul Sănătății, conferindu-le un număr de indexare (exemplu: *Aqua purificata — MF-42-2619—89,* unde 42 este indicele ministerului; 2619 — numărul de înregistrare, 89 — anul confirmării).

Substanțele și formele medicamentoase, prescripțiile și medicamentele incluse în Farmacopee se numesc oficinale (lat. *officina* — farmacie), celelalte — respectiv, neoficinale. Toate substanțele medicamentoase, produsele vegetale și formele lor confirmate pentru utilizare în practica medicală pe teritoriul țării sînt incluse în Nomenclatorul de Stat, periodic revăzut și adăugit prin editarea suplimentelor.

Standardele de stat și de resort legiferează și ele anumite exigențe tehnice și caracteristici de grup referitoare la producerea medicamentelor (etichetare, ambalare, conservare etc.). Paralel cu ele, acționează standardizarea internațională, care are menirea de a unifica cerințele față de medicamentele produse în lume. Contactele respective în acest domeniu sînt stabilite și coordonate de către Organizația Mondială a Sănătății, care editează Farmacopeea Internațională (Pharmacopoea Internationalis).

În orice țară, prepararea și eliberarea medicamentelor în farmacii se face pe baza prescripțiilor medicale, în care pot fi incluse atît formule concepute de medic, cît și preparate oficinale și specialități. O latură deosebită a activității farmaceutice prezintă prepararea și eliberarea formelor prescrise de medici, procesele necesitînd o bună pregătire teoretică și deprinderi practice iscusite.

Procesul de producere a formelor medicamentoase în farmacii cuprinde recepția rețetei, prepararea, etichetarea și eliberarea medicamentului, Să examinăm mai detaliat aceste etape și terminologia ce ține de ele.

Rețeta — ordonanța sau prescripția medicală (lat. *recipere* — a lua, *receptum* — luat) — constituie o dispoziție în scris a medicului către farmacist privind prepararea medicamentului, incluzînd și indicația modului de administrare. Ea este deci cel mai important mijloc de legătură între medic și farmacist.

De regulă, rețetele sînt scrise pe formulare de tip nr. 107 (format A6). Pe antetul tipărit sau ștampilat se menționează instituția medicală la care s-a făcut examenul medical, urmează apoi cuvîntul «rețetă» cu indicația «pentru adulți» sau «pentru copii», data prescrierii, numele și prenumele bolnavului, vîrsta lui, numele și prenumele medicului. Mai jos urmează formula medicamentului, care este constituită din cîteva părți: invocatio, prescriptio, subscriptio și signatura (fig. 2.).

C.R.D.E. 5108805

Denumirea instituţiei (ştampila de antet)

Documentaţia medicală forma nr. 148-1/U-88

REŢETĂ Seria__________nr.______

____________________19______

(data prescrierii reţetei)

Costul deplin	Gratuit	Plata: 50%	20%
1	2	3	4

Numele şi prenumele bolnavului____________________

invalid război copii alţii

Vîrsta____________________

Adresa sau nr. fişei de ambulator a bolnavului____________________

Numele şi prenumele medicului____________________

Rub.	Cop.	Rp.:

Semnătura şi parafa medicului L.P.

Reţeta este valabilă 10 zile, 2 luni (baraţi inutilul)

Fig. 2. Formular de reţetă model 148-1/U—88

Invocatio constituie o adresare a medicului către farmacist şi începe cu prescurtarea Rp. (lat. *recipe* — ia), iar *prescriptio (designatio materiarum)* indică medicamentul prescris, acesta fiind prezentat sub formă de formulă magistrală (extemporală) concepută de medic sau sub formă de specialitate (produs industrial).

Formulele magistrale conţin denumirea ingredientelor şi canti-

tăţile respective. Componentele se indică în denumirea oficializată de Farmacopee şi numai în limba latină. Începe formula cu denumirile substanţelor toxice-stupefiante şi substanţelor energic active, apoi se indică celelalte ingrediente.

Se interzice de a scrie reţetele combinînd latina şi limba naţională sau o altă limbă, deoarece acest lucru poate fi cauza unor erori ireparabile. Trebuie utilizate numai abrevierile uzuale şi evitat scrisul neciteţ, întrucît prescurtările neadecvate pot induce farmacistul în eroare, unele greşeli soldîndu-se cu umrări grave (tab. 1).

Subscriptio conţine indicaţiile medicului referitor la forma medicamentoasă ce urmează să fie preparată, precum şi numărul de doze, dacă este vorba de un preparat dozat. În acest component al reţetei sînt folosite expresii şi abrevieri de tipul: *M., M. f.,* după care urmează descrierea prescurtată a formei medicamentoase (de exemplu, supp., ung., pulv. etc.).

Signatura sau *instructio* prezintă nişte indicaţii deosebite referitor la modul de administrare a formelor medicamentoase. Toate instrucţiunile încep cu prescurtările *D.* sau *D. S.*, celelalte indicaţii se pot referi la modul de prezentare a medicamentului: D.— precizarea divizării sau ambalării medicamentului (de exemplu, *D. t. d.,* care înseamnă *dă asemenea doze,* sau *D. in caps. gelat.— dă în capsule gelatinoase etc.).*

Indicaţiile signaturii sînt completate cu precizarea căii de administrare (intern sau extern), indicîndu-se şi cantitatea de medicament ce trebuie luată, momentul administrării, intervalul administrării, **doza nictemerală şi alte informaţii utile pentru bolnav.** Această parte a reţelei e scrisă în limba naţională, însă indicaţiile generale, ca «extern», «intern», «e cunoscut», «se va folosi după cum se ştie» etc. sînt inadmisibile, deoarece lipsesc farmacistul de posibilitatea de a verifica dozele substanţelor toxice şi energic active, iar bolnavul — de a cunoaşte modul de administrare a medicamentelor.

După formulă urmează semnătura şi parafa medicului, precum şi termenul de valabilitate al reţelei (10 zile sau 2 luni).

Exemplu de prescripţie:

Ivocatio	Rp.:
Prescriptio (designatio materiarum)	*Barbitali-natrii 1,0* *Antipyrini 2,0* *Natrii bromidi 6,0* *Tincturae Valerianae 6 ml* *Aquae Menthae 20 ml* *Aquae purificatae 180 ml*
Subscriptio	M. f. sol.
Signatura	*Da in vitro nigro* S. *Intern, cîte o lingură de 3 ori/zi.*

Tabelul 1

Abrevieri uzuale acceptate în receptură

Prescurtarea	Transcripția deplină	Traducerea în română
$\overline{aa}$	*ana partes*	din fiecare
ac., acid.	*acidum*	acid
amp.	*ampulla*	fiolă
aq.	*aqua*	apă
aq. purif.	*aqua purificata*	apă purificată
but.	*butyrum*	ulei (de consistență tare)
comp., cps., cp.	*compositus (a, um)*	compus
D.	*Da; Detur; Dentur*	*dă, să fie eliberat(e)*
D. S.	*Da; Singna; Detur. Signetur*	*dă, cu etichetă*
D. t. d.	*Da (Dentur) tales doses*	dă asemenea doze
dil.	*dilutus*	diluat
div. in. p. aeq.	*divide in partes aequales*	dă (divide) în părți egale
extr.	*extractum*	extract
f.	*fiat (fiant)*	a face, a prepara
gtt.	*gutta, guttae*	picătură, picături
inf.	*infusum*	infuz
in ampull.	*in ampullis*	în fiole
in tab.	*in tabulettis*	în comprimate (tablete)
lin.	*linimentum*	liniment
liq.	*liquor*	lichid
M. pil.	*massa pilularum*	masă pilulară
M.	*Misce; Misceatur*	amestecă; să fie amestecat(e)
N.	*numero*	în număr
ol.	*oleum*	ulei (lichid)
pil.	*pilula*	pilulă
p. aeq.	*partes aequales*	părți egale
pulv.	*pulvis*	pulbere
q. s.	*quantum satis*	cît trebuie
r., rad.	*radix*	rădăcină
Rp.	*Recipe*	ia
Rep.	*Repete; Repetatur*	repetă
rhiz.	*rhizoma*	rizom
S.	*Signa; Signetur*	instrucție; să fie indicat
sem.	*semen*	semințe
simpl.	*simplex*	simplu
sir.	*sirupus*	sirop
sol.	*solutio*	soluție
supp.	*sippositprium*	supozitor
tab.	*tabuletta*	comprimată (tabletă)
t-ra, tinct., tct.	*tinctura*	tinctură
ung.	*unguentum*	unguent
vitr.	*vitrum*	flacon
ppt., praec.	*praecipitatus*	precipitat
past.	*pasta*	pastă.

Denumirile ingredientelor se scriu cu majusculă, ordinea prescrierii lor fiind următoarea:

componentul de bază (remedium cardinale, basis) — prezintă o substanţă medicamentoasă cardinală, care conferă medicamentului acţiunea specifică (în exemplul de mai sus acest rol îl are barbitatul de natriu);

adjuvantul sau *adjuvanţii (remedium adjuvans)* — unul sau mai multe ingrediente, ale căror acţiune completează efectul substanţei cardinale (în exemplul menţionat antipirina, natriul bromid, tinctura de valeriană);

corectivul *(remedium corrigens)* — componentul care corectează gustul sau mirosul medicamentului (de exemplu, apa de mentă);

vehiculul sau excipientul *(remedium vehiculum)* — un component care serveşte drept solvent pentru soluţii, excipient pentru unguente, supozitoare etc. (în cazul dat — apa purificată).

Denumirile ingredientelor sînt scrise cîte unul în rînd, iar în dreptul lor se indică cantităţile respective. Cantităţile de ingrediente lichide se scriu în mililitri, grame sau picături, celelalte componente — în grame. Exemplu: *Sol. Natrii bromidi 5% 100 ml; Tinctura Valerianae 5 ml; Glyceroli 10,0; Sol. Adrenalini hydrochloridi 0,1% gtts. XX.* Nu se admite nici folosirea multiplelor sau submultiplelor gramului. Astfel, se scrie *0,5 g*, şi nu *500 mg; 0,005 g*, şi nu *5 mg*.

Dacă două sau mai multe componente figurează în aceleaşi cantităţi, înaintea cifrei din dreptul ultimului ingredient se scrie abrevierea *aa* fără a mai repeta cifra pentru celelalte componente. Termenul *ad* sau abrevierea *q. s. ad* se indică cînd este vorba de completarea la o anumită masă sau la un anumit volum.

Medicul este obligat să prescrie reţeta numai cu cerneală sau cu pix, citeţ şi fără rectificări, să completeze toate părţile componente ale formularului. Dacă medicamentul trebuie eliberat imediat, pe reţetă se fac inscripţii suplimentare: *«Cito!»* (repede); *«Statim!»* (imediat); medicamentul în acest caz se prepară şi se livrează urgent.

Pe un formular de reţetă model 148-1/U-88 se admite prescrierea a numai unui singur medicament cu conţinut de substanţă cu acţiune narcotizantă sau pînă la trei denumiri de alte remedii urmate să fie livrate bolnavului gratuit sau cu înlesniri (50% sau 20% din cost).

Stupefiantele se prescriu pe formulare speciale de culoare roză, model aprobat de Ministerul Sănătăţii (fig. 3), reţeta fiind alcătuită de medicul care o semnează şi o parafează, apoi — semnată de medicul-şef, iar în absenţa lui — de medicul-şef adjunct sau de şeful secţiei respective a instituţiei medicale, persoane responsabile de prescrierea stupefiantelor. Pe formular se aplică şi ştampila instituţiei medicale. In acelaşi mod se prescriu reţetele cu conţinut de pahicarpină iodhidrat.

REȚETĂ
pentru remedii stupefiante

AI nr. 2432714
(ștampila instituției curative)

_______________________19_____
(data prescrierii rețetei)

Document de evidență specială

Rp.:_______________________________

____

____

____

____

____

____

____

Rămîne în farmacie

Modul de administrare_______________________________

____

Cetățean_______________________________

Foaia de observație nr._______________________________

Medic_______________________________

L.P.

Se scrie cu cerneală
Corectările interzise

Fig. 3. Formular de rețetă pentru prescrierea stupefiantelor

Dacă stupefiantul este livrat bolnavului gratuit sau cu înlesniri, la rețeta specială se anexează prescripția medicamentului pe formularul model 148-1/U—88.

Rețetele pentru remedii cu conținut de substanțe toxice (lista A), codeină, codeină fosfat, etilmorfină clorhidrat, etaminal de natriu în componență cu alte substanțe hipnotice, neuroleptice, antidepresive, precum și pentru hormonii steroizi, tranchilizante, astmatin, astmatol, preparatele cu conținut de 8-oxichinolină, tinctura

Denumirea instituției (ștampila de antet)	Formularul C.R.D.E.________ C.D.Î.O.________ Documentația medicală forma nr. 107/U

REȚETĂ

(adult, copil – *barați inutilul*)

________________ 19___

Numele și prenumele bolnavului________________

Vîrsta________________

Numele și prenumele medicului________________

Rub.	Cop.	Rp.:
Rub.	Cop.	Rp.:

Semnătura și parafa medicului L.P.

Rețeta este valabilă 10 zile, 2 luni (barați inutilul)

Fig. 4. Formular de rețetă model 107/U, față

de echinopanax, de asemenea pentru medicamentele ce conțin alcool etilic, se prescriu pe formularul model 107/U, pe care se aplică ștampila de antet, parafa instituției medicale «Pentru rețete», semnătura și parafa medicului (fig. 4).

Prescripțiile de medicamente cu conținut de substanțe puternic active (lista *B)* se scriu pe formularul model 107/U, cu ștampila instituției medicale unde se aplică semnătura și parafa medicului.

MEMENTO PENTRU MEDIC

- codul instituției curative-profilactice se indică printr-un antet tipărit sau se pune ștampila de antet;

- rețeta se scrie în limba latină, desluşit, citeț, cu cerneală sau pix, corectările se exclud;

- pe un formular se prescrie un singur medicament cu substanță toxică sau stupefiantă, sau 1-3 cu remedii anodine şi puternic active;

- sînt permise numai abrevierile uzuale confirmate;

- dozele substanțelor solide și pulverulente se prescriu în grame (0,001; 0,5; 1,0), celor lichide — în mililitri, grame sau picături;

- modul de administrare se indică în limba rusă sau rusă şi națională; sînt inadmisibile indicațiile de ordin general: "intern", "se știe" etc.;

- semnătura medicului se validează cu parafa personală.

Numărul medicamentului magistral		Ștampila farmaciei	
A recepționat	A preparat	A verificat	A livrat

Fig. 4 (*continuare*) Verso rețetei model 107/U

În caz dacă medicul depăşeşte doza maximă pentru o dată a substanțelor toxice şi puternic active, el este obligat s-o descifreze cu cuvinte şi s-o confirme cu semnul exclamării.

Sînt limitate cantitățile prescrise pentru o rețetă la următoarele substanțe medicamentoase: codeină — 0,2 g; cocaină clorhidrat — 0,1 g; morfină clorhidrat — 0,1 g; promedol — 0,25 g; pahicarpnină iodhidrat — 1,2 g; etaminal de natriu — 1,0 g; etilmorfină clorhid-

rat — 0,2 g; efedrină clorhidrat — 0,6 g; alcool etilic — 50,0 g. În picături oftalmice şi unguente, etilmorfina clorhidrat poate fi prescrisă în cantităţi pînă la 1,0 g, reţeta conţinînd menţiunea medicului: «La indicaţii speciale».

Reţetele care nu corespund cerinţelor de prescriere a medicamentelor sau conţin incompatibilităţi farmacologice sau farmaceutice se vor considera nevalabile, deci medicamentul nu se va prepara şi nu se va elibera din farmacie. În aceste cazuri, farmacistul va face legătură cu medicul care a prescris reţeta, pentru a preciza corectitudinea prescrierii, denumirile de substanţe, dozele, compatibilitatea ingredientelor şi va lua decizia finală.

Reţetele scrise incorect se vor reţine în farmacie, iar pe formular se va aplica ştampila «Reţetă nevalabilă», datele despre ele fiind fixate într-un registru special.

Preparatele medicamentoase pregătite conform reţetelor şi bonurilor de comandă prescrise de medici, cît şi preparate în stocuri se livrează din farmacii ajustate cu etichete de model unic, în funcţie de modul de administrare a medicamentului.

Distingem etichete de bază şi auxiliare. Cele de bază au fundal alb, pe care se aplică diferite culori semnalizatoare: verde — pentru formele medicamentoase perorale, oranj — pentru medicamentele de uz extern, roză — pentru cele oftalmice, albastră — pentru remediile injectabile.

Etichetele pot fi de diferite mărimi, dependent de parametrii ambalajului, însă, indiferent de aceasta, cele pentru medicamente magistrale trebuie să conţină următoarele informaţii: denumirea asociaţiei farmaceutice; numărul farmaciei; numărul reţetei; numele bolnavului; modul de administrare a remediului cu indicarea dozării (o lingură, o pulbere etc.), frecvenţei şi timpului administrării (înainte sau după masă); data preparării (ziua, luna, anul); preţul.

Pe toate etichetele sînt imprimate simbolul medicinei şi inscripţia: «A feri de copii!», Concomitent, pe unele etichete se indică simboluri ale formelor medicamentoase (fiolă — pentru soluţiile injectabile, picătură şi ochi — pentru picăturile oftalmice, litera *P* şi inscripţia *Pulberi* etc.), făcîndu-se şi o serie de menţiuni suplimentare: «A păstra la loc răcoros şi ferit de lumină», «A agita înainte de administrare» — pentru mixturi; «A păstra la loc rece şi ferit de lumină» — pentru unguentele dermatologice, precum şi pentru unguente şi picături oftalmice; «A păstra la loc ferit de lumină» — pentru picături perorale. Etichetele pentru formele medicamentoase injectabile au cîmp liber, pentru a scrie pe el componenţa medicamentului cu indicaţia modului de administrare.

Medicamentele preparate în farmacii şi destinate pentru instituţiile curative-profilactice se etichetează dependent de forma medicamentoasă şi modul de administrare: «Intern», «Intern, pentru copii», «Extern», «Picături oftalmice», «Unguent oftalmic», «Injectabil». Toate aceste etichete trebuie să conţină astfel de informaţii

ca: denumirea asociaţiei farmaceutice; numărul farmaciei; denumirea spitalului, secţiei; data preparării remediului; termenul de valabilitate (zile); semnătura personalului care a preparat, verificat şi livrat medicamentul; numărul analizei; modul de administrare; componenţa medicamentului. Pe etichetele pentru formele injectabile se va indica modul bine determinat de administrare: «Intravenos», «Intravenos — perfuzii», «Intramuscular», precum şi componenţa medicamentului (în limba latină).

Signatura

Denumirea instituţiei farmaceutice

Farmacia nr.______ Reţeta nr.______

Numele şi prenumele bolnavului______________________

____

Rp.:__________________________

____

____

____

____

____

Numele şi prenumele medicului______________________

A preparat________________

A verificat________________

A eliberat________________

Data____________________ Preţul________________

Pentru a repeta medicamentul e necesară o nouă reţetă a medicului

Fig. 5. Formular de signatură

Etichetele pentru medicamentele preparate în stoc au în fond aceeaşi gamă de culori, precum şi prescripţii analoage celor pentru formele medicamentoase magistrale. Lipsesc însă numărul reţetei, numele bolnavului, modul de administrare şi data preparării; se indică, în schimb, numărul şarjei. Pe cîmpul liber se scrie denumirea sau componenţa medicamentului. După numărul şarjei, care corespunde cu înscrierile din registrul medicamentelor preparate în stoc, se determină data preparării medicamentului.

Pe lîngă etichetele de bază, după cum s-a menţionat, se folosesc multe etichete suplimentare, menirea cărora este de a completa informaţiile despre remediu.

Toate medicamentele, cu excepţia celor incluse în lista de remedii ce pot fi livrate fără reţetă, se eliberează din farmacii numai conform reţetelor scrise pe formulare de model stabilit.

Dacă în reţetă sînt prescrise stupefiante, substanţe toxice şi puternic active în componenţă cu alte ingrediente, se interzice eliberarea primelor separat, adică în afara formei medicamentoase.

În caz dacă medicul a prescris stupefiantele, substanţele toxice şi puternic active în doze ce le depăşesc pe cele maxime stabilite pentru administrare fără indicaţii speciale, farmacistul este obligat să elibereze numai jumătate din doza maximă pentru o dată.

Reţetele pentru remedii cu conţinut de stupefiante, substanţe toxice şi etanol se reţin în farmacie, iar bolnavului i se eliberează copiile reţetelor, scrise pe formulare speciale cu dungă galbenă în partea de sus, numite *signatura* (fig. 5).

Cererile (bonurile de comandă) ale instituţiilor curative-profilactice pentru substanţe toxice, stupefiante şi alcool etilic se prescriu pe blanchete separate cu antet, autorizate prin semnătura medicului-şef sau medicului-şef adjunct şi parafate cu ştampila instituţiei. Este obligatoriu să se indice secţia sau cabinetul ce a comandat preparatele, precum şi concentraţia etanolului, modul de administrare a lui.

CAPITOLUL 3. SUBSTANŢE TOXICE, PUTERNIC ACTIVE ŞI STUPEFIANTE. VERIFICAREA ŞI CALCULAREA DOZELOR MAXIME

Toate substanţele toxice sînt cuprinse în Farmacopee în tabelul *Venena* (lista *A*), periodic revăzut şi adăugit. În farmacii ele se păstrează în safeuri sub cheie, flacoanele fiind etichetate cu inscripţie albă pe fundal negru şi avînd indicaţia dozelor maxime, iar alături de fiecare borcan se plasează ustensilele necesare pentru lucrul cu fiecare substanţă toxică aparte.

Substanţele deosebit de toxice, cum ar fi anhidrida arsenioasă, natriul arsenat, strichnina nitrat, mercurul oxicianid şi mercurul diclorid se păstrează în secţia interioară a safeului *Venena*, sub cheie. În acelaşi safeu se află şi lista substanţelor toxice cu indicaţia dozelor maxime. Safeul trebuie să fie permanent sub cheie, iar

după lucru — sigilat. Formele medicamentoase cu conţinut de substanţe toxice se sigilează şi se păstrează separat, într-un dulap cu cheie. Responsabilul de păstrarea şi eliberarea substanţelor toxice este confirmat prin ordin de către şeful farmaciei.

Substanţele puternic active, deşi nu posedă toxicitatea substanţelor din lista *A*, pot afecta grav sănătatea dacă se depăşeşte doza maximă. Ele sînt incluse de Farmacopee în tabelul *Separanda* (lista *B*). Borcanele şi flacoanele cu astfel de substanţe se etichetează cu inscripţie roşie pe fundal alb, îndicîndu-se dozele maxime; se păstrează în dulapuri sub cheie.

Printre substanţele toxice şi puternic active se divizează într-o categorie aparte stupefiantele — substanţe ce inhibă centrii nervoşi, iar la utilizări repetate dau dependenţă şi obişnuinţă ducînd la narcomanie. Utilizarea aterapeutică şi fără evidenţă a acestor medicamente constituie o calamitate socială, din care cauză s-au luat măsuri severe şi legiferate privind prescrierea, păstrarea, eliberarea şi administrarea lor. Aşadar, stupefiantele sînt eliberate din farmacii numai contra reţetelor prescrise pe formulare speciale. Reţetele se reţin în farmacie, unde se înscriu într-un registru special, pentru a duce evidenţa zilnică de circulaţie a stupefiantelor. Se păstrează aceste substanţe la *Venena*.

Restul substanţelor medicamentoase sînt numite anodine (adinamice) sau obişnuite. Ele sînt mai puţin active şi se administrează în cantităţi pînă la ordinul gramelor. Orice substanţă medicamentoasă, însă, posedă o acţiune **fiziologică şi administrată în** doze exagerate, poate deveni nocivă pentru organism şi chiar toxică. Toate substanţele anodine se etichetează cu litere negre pe fundal alb.

Pentru a atinge efectul terapeutic scontat, substanţa medicamentoasă trebuie administrată în cantităţi specifice, ca să atingă în organism o anumită concentraţie. Cantitatea de substanţă medicamentoasă administrată bolnavului se numeşte *doză*. Studiul dozelor în care trebuie administrate remediile (posologia) este prerogativa farmacologilor şi medicilor specialişti.

Dacă bolnavului i se administrează o cantitate prea mică de substanţă medicamentoasă, efectul terapeutic necesar poate să nu aibă loc, doza fiind inutilă, iar administrarea unei cantităţi exagerate poate provoca efecte nedorite, doza devenind toxică. Cantitatea minimă de medicament la care se observă efectul terapeutic prezintă doză utilă minimă. Cantitatea de substanţă medicamentoasă cuprinsă între dozele minimă şi maximă, la care se obţin efecte farmacodinamice scontate, se numeşte doză curativă, terapeutică sau uzuală, zona dintre ele fiind şi ea omonimă.

Efectul terapeutic deci, ca şi cel toxic, depinde de doză, de aceea cantităţile de substanţă prescrise trebuie determinate cu o certitudine maxim posibilă. Pentru a evita accidentele, farmacopeile prevăd pentru substanţele toxice şi puternic active doze maxime ce prezintă cantitatea maximă dintr-o substanţă prescrisă în scop terapeutic, lipsită de capacitatea de a cauza efecte toxice. Această

limită superioară sub care poate fi administrată o substanţă medicamentoasă se poate referi la o singură doză, numită doză maximă unică, sau pentru o dată (*dosis maxima simplex*), ori la doza pentru 24 de ore, sau nictemerală (*dosis maxima pro die*).

Farmacopeea de Stat include un tabel special cu doze maxime pentru adulţi în vîrstă de 25—60 ani fără insuficienţă renală sau hepatică, dependent de modul de administrare (oral, injectabil, subcutanat, intramuscular sau intravenos). Tot în Farmacopee sînt indicate şi dozele maxime pentru copii, în funcţie de vîrstă. Dacă dozele maxime nu sînt indicate, ne vom conduce de dozele terapeutice, iar dacă nu sînt stabilite dozele maxime pentru substanţele medicamentoase de uz pediatric, ne vom folosi de dozele maxime pentru adulţi, recalculate în funcţie de vîrstă şi masa sau suprafaţa corporală a copilului. Doze maxime pentru administrarea de uz extern nu sînt prevăzute.

METODE DE CALCULARE A DOZELOR MAXIME ŞI TERAPEUTICE DE MEDICAMENTE PENTRU COPIL BAZATE PE VIRSTĂ

Calcularea dozelor maxime conform vîrstei copilului este o metodă destul de uzuală în practica medicală, dat fiind că vîrsta este un factor dintre cei mai uşor de cunoscut. La determinarea dozelor terapeutice se aplică formulele:

lui Freud $$D_s = \frac{L}{150} \cdot D_a;$$

lui Young $$D_c = \frac{A}{A+12} \cdot D_a,$$

în care D_s prezintă doza maximă pentru sugar; D_c — doza maximă pentru copil; L — vîrsta sugarului în luni; A — vîrsta copilului în ani; D_a — doza maximă pentru adult.

Prin calcule conform regulii lui Freud s-a întocmit un tabel procentual reieşind din doza adultului, dozele pentru copil fiind exprimate pe luni, în funcţie de vîrstă (tab. 2).

Să examinăm cîteva exemple de calcule a dozelor maxime de medicamente pentru copil reieşind din dozele pentru adult.

Fenobarbital pentru copil de 7 luni.

Dozele maxime pentru adulţi: unică — 0,2 g, cotidiană — 0,5 g. Dozele maxime pentru copil vor fi de 4,6% din cele pentru

Tabelul 2

Dozele maxime de medicamente pentru sugari, în funcţie de vîrstă

Vîrsta, luni	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Procente din doza adultului	0,6	1.3	2,0	2,6	3,3	4,0	4,6	5,3	6,0	6,6	7,3	8,2

adult şi vor fi egale respectiv: pentru o dată — 0,0092 g, pentru 24 de ore — 0,0270 g.

Fenobarbital pentru copil de 4 ani

Folosind formula lui Young, aflăm:

doza unică $D_c = \frac{4}{4+12} \cdot 0{,}2 = 0{,}050$ g;

doza nictemerală $D_c = \frac{4}{4+12} \cdot 0{,}5 = 0{,}125$ g.

METODE DE CALCULARE A DOZEI MAXIME PENTRU COPIL BAZATE PE MASA CORPORALĂ

Date mai exacte în calcularea dozelor maxime pentru copii pot fi obţinute folosind formulele care utilizează masa corporală, spre exemplu formula lui Clark:

$$D_c = \frac{M}{70} \cdot D_a,$$

în care D_c este doza maximă pentru copil, D_a — doza maximă pentru adult, M — masa copilului în kg.

Să examinăm un exemplu de calcul al dozei pentru copil cu aplicarea formulei Clark.

Fenobarbital pentru copil de 4 ani cu masa corporală medie de 15,9 kg (băiat);

doza unică $D_c = \frac{15{,}9}{70} \cdot 0{,}2 = 0{,}055$ g;

doza nictemerală $D_c = \frac{15{,}9}{70} \cdot 0{,}5 = 0{,}113$ g.

Ambele metode nu pot fi însă absolute, deoarece masa corporală a copilului nu creşte întotdeauna proporţional cu vîrsta, dezvoltarea lui fiind neuniformă. Iată de ce în practică se mai aplică metode de calcul bazate pe suprafaţa corporală, ele fiind mai exacte (tab. 3).

Să examinăm un exemplu de calcul cu aplicarea ambelor metode sus-numite.

Fenobarbital pentru copil cu masa corporală de 15 kg şi suprafaţa corporală 0,63 m^2:

doza pentru o dată — 36% din doza maximă pentru adult (0,2 g — 0,072 g);

doza pentru 24 ore — 36% din doza maximă pentru adult (0,5 g — 0,180 g).

In cazul medicamentelor care sînt eliminate foarte repede din organism, la calcularea dozelor maxime pentru copii se aplică formule ce iau în consideraţie numai suprafaţa corporală, spre exem-

Tabelul 3

Determinarea dozelor pentru copii față de dozele pentru adulți bazîndu-se pe suprafața corporală

Masa corporală a copilului, kg	Suprafața corporală (S), m²	Procentul dozei maxime față de doza pentru adult
2	0,15	9
4	0,25	14
6	0,33	19
8	0,40	23
10	0,46	27
15	0,63	36
20	0,83	48
25	0,95	55
30	1,08	62
35	1,20	69
40	1,30	75
45	1,40	81
50	1,51	87
55	1,58	91

plu formula Crawford-Terry—Rourke:

$$D_c = \frac{S_c}{S_a} \cdot D_a,$$

în care D_c este doza maximă pentru copil; S_c — suprafața corporală a copilului, m^2; S_a — suprafața corporală a adultului (1,73 m²); D_a — doza maximă pentru adult, *g*.

Să examinăm un exemplu de calcul al dozei pentru copil cu aplicarea formulei în cauză.

Fenobarbital pentru copil cu suprafața corporală 0,63 m²:

doza pentru o dată $D_c = \frac{0,63\ m^2}{1,73\ m^2} \cdot 0,2 = 0,072\ g;$

doza pentru 24 ore $D_c = \frac{0,63\ m^2}{1,73\ m^2} \cdot 0,5 = 0,180\ g.$

Farmacopeea de Stat recomandă folosirea în calcularea dozelor maxime pentru copil indicații aparte pentru substanțele medicamentoase ce nu sînt incluse în ea (tab. 4).

Tabelul 4

Dozele maxime pentru copii în funcție de vîrstă

Vîrsta copilului, ani	pînă la 1	1	2	3	4	6	7	14	18
Partea din doza maximă pentru adult	1/24	1/12	1/8	1/6	1/4	1/4	1/3	1/2	3/4

La calcularea dozelor maxime pentru adulţi în virstă de peste 60 de ani ne vom conduce de indicaţiile Farmacopeii. Dozele maxime de substanţe cu acţiune depresivă asupra sistemului nervos central (hipnotice, neuroleptice, grupul morfinei, bromidele), precum şi de heterozide cardiotonice, de diuretice se micşorează pentru această categorie de bolnavi pînă la 1/2 din doza maximă pentru adult de pînă la 60 de ani, iar dozele substanţelor toxice şi puternic active — pînă la 2/3; dozele de antibiotice, sulfanilamide şi vitamine rămîn intacte. La administrarea medicamentelor acestui contingent se iau în consideraţie şi sensibilitatea individuală la diferite substanţe medicamentoase, metabolismul redus al organismului. Unele farmacopei propun o diferenţiere de vîrstă în calcule, aplicînd următoarele formule:

$$D_{60-80\ ani}=D_a \cdot 0{,}80; \qquad D_{80-90\ ani}=D_a \cdot 0{,}70.$$

Vom accentua că atît la adulţi, cît şi la copiii nou-născuţi orice metodă de determinare a dozelor prezintă numai o fixare aproximativă care trebuie verificată şi cercetată în clinică, cu aplicarea indicilor farmacocinetici şi farmacodinamici ai medicamentului respectiv. Se va mai reţine că metabolismul medicamentului la sugari se deosebeşte cu mult de cel al copiilor mai mari sau al adulţilor, dat fiind dezvoltarea insuficientă a unor sisteme şi organe, a sistemului enzimatic. Unele medicamente sînt chiar contraindicate în terapia sugarilor (de exemplu etilmorfina clorhidrat, apomorfina clorhidrat, codeina, cafeina, teofilina, timolul etc.).

CALCULAREA ŞI VERIFICAREA DOZELOR MAXIME IN FORMELE MEDICAMENTOASE

Dozele maxime ale substanţelor medicamentoase toxice şi puternic active, precum şi ale stupefiantelor se verifică numaidecît în farmacie, înainte de executarea reţetei. Dacă în prescripţii sînt depăşite dozele maxime pentru o dată fără ca medicul să le fi scris cu cuvinte şi afirmat prin semnul exclamării, farmacistul le va reduce în mod obligator şi va elibera numai jumătate din dozele indicate în tabel ca maxime.

În reţetele pentru remedii cu conţinut de substanţe toxice şi puternic active se va menţiona numaidecît modul de administrare, care permite calcularea dozelor maxime. Drept exemplu vom analiza verificarea acestor doze în pulberi.

Vîrsta bolnavului=35 ani

Rp.: *Atropini sulfatis 0,0003*
Papaverini hydrochloridi 0,1
Sacchari 0,25
M. f. *pulvis*
D. t. d. *N 10*
S. *Intern, cîte o pulbere de 3 ori/zi.*

In acest exemplu se verifică dozele maxime pentru atropină sulfat (substanţă toxică) şi papaverină clorhidrat (substanţă puternic activă). Tabelul dozelor maxime pentru adulţi al Farmacopeii constată pentru atropină sulfat 0,001 g pentru o dată şi 0,003 g pentru

24 de ore. In cazul nostru doza unică, conform prescripţiei, este 0,0003 g, iar cea cotidiană 0,0003×3=0,0009 g. Deci, dozele maxime nu sînt depăşite.

Pentru papaverină clorhidrat Farmacopeea indică doza maximă pentru o dată 0,2 g, iar pentru 24 ore — 0,6 g. Conform prescripţiei cercetate, doza unică este 0,1 g, iar cea cotidiană 0,1×3= =0,3 g. Dozele maxime nu sînt depăşite nici în substanţa a doua.

Să examinăm verificarea dozelor în mixturi. Avem reţeta:

Rp.: *Codeini phosphatis 0,1*
Adonisidi 5 ml
Natrii bromidi 2,0
Tincturae Convallariae
Tincturae Valerianae aa 6 ml
Aquae purificatae 200 ml
M. D. S. *Intern, cîte o lingură de 3 ori/zi.*

In prescripţia dată verificăm dozele de codeină fosfat (substanţă puternic activă şi echivalată cu stupefiantele) şi adonizid (substanţă puternic activă). Mai întîi determinăm volumul total al mixturii, care constituie 217 ml (200 ml+6 ml+ 6 ml+5 ml), apoi calculăm numărul de administrări: 217 ml : 15 ml=14.

Verificăm dozele pentru codeină fosfat:

doza prescrisă pentru o dată	doza maximă pentru o dată
0,1 : 14=0,007 g;	*0,1 g;*
doza prescrisă pentru 24 de ore	doza maximă pentru 24 de ore
0,007 g×3=0,021 g;	*0,3 g.*

Dozele nu sînt depăşite. Cantitatea de codeină fosfat eliberată o dată conform unei reţete este de 0,1 g, ceea ce nu depăşeşte norma de 0,2 g.

Se verifică dozele adonizidului. Conform tabelului de picături din Farmacopee, 1 ml adonizid conţine 34 picături. In reţetă au fost prescrise 5 ml de adonizid, ceea ce corespunde cu: (5 ml×34 picături) =170 picături. Să comparăm:

doza prescrisă pentru o dată	doza maximă pentru o dată
170 (picături):14=12 (picături);	*40 picături;*
doza prescrisă pentru 24 de ore	doza maximă pentru 24 de ore
12 (picături)×3=36 (picături);	*120 picături.*

Dozele nu sînt depăşite.

Să verificăm dozele în picături. Avem reţeta:

Rp.: *Aethylmorphini hydrochloridi 0,2*
Sol. *Nitroglycerini 1% 1 ml*
Validoli 2 ml
Mentholi 0,4
Tincturae Valerianae
Tincturae Convallariae
Tincturae Leonuri aa 10 ml
M. D. S. *Intern, cîte 20 picături de 2 ori/zi.*

Mai întîi controlăm dozele de etilmorfină clorhidrat (stupefiant, substanţă toxică) şi nitroglicerină (substanţă puternic activă). Pen-

tru aceasta, se calculează numărul de picături în volumul total folosind datele din tabelul Farmacopeii:

sol. de nitroglicerină 1% 53 (picături)×1 ml=53;
validol 48 (picături)×2 ml=96;
tinctură de odolean 51 (picături)×10 ml=510;
tinctură de lăcrimioară 50 (picături)×10 ml=500;
tunctură de talpa-gîştei 51 (picături)×10 ml=510.

În total: *1669 (picături).*

Calculăm numărul total de administrări:
1669 (picături):20 (picături)=83 (administrări).

Verificăm şi comparăm dozele de etilmorfină clorhidrat:

doza pentru o dată	doza maximă pentru o dată
0,2 g:83 (administrări= 0,0024 g);	*0,03 g;*
doza pentru 24 de ore	doza maximă pentru 24 ore
0,0024 g×2=0,0048 g;	*0,10 g.*

Deci, dozele maxime nu sînt depăşite. Norma de eliberare a etilmorfinei clorhidrat pentru o prescripţie (0,2 g) la fel nu e depăşită.

Controlăm dozele de soluţie de nitroglicerină 1%:

doza pentru o dată	doza maximă pentru o dată
53 (picături) : 83 (administrări)=0,6 (picături);	*4 picături;*
doza pentru 24 de ore	doza maximă pentru 24 de ore
0,6 (picături)×2=1,2 (picături);	*16 picături.*

Dozele maxime nu sînt depăşite nici aici.

Dozele maxime în supozitoare se calculează conform indicaţiilor Farmacopeii, ca şi în pulberi, dar se ia în consideraţie specificul absorbţiei rectale a medicamentelor. Circa 75—80% din medicamentul resorbit din supozitoare ajunge în circulaţia generală prin ocolirea ficatului: lipseşte efectul «primului pasaj». Acest lucru ne vorbeşte despre o deosebire dintre resorbţia gastrointestinală şi cea rectală, de aceea şi dozele maxime penrtu administrarea orală nu pot fi întru totul folosite în calculele pentru administrarea rectală.

Se mai observă şi o resorbţie diferită a multor substanţe toxice şi puternice active, în funcţie de proprietăţile lor fizico-chimice. Spre exemplu, stricnina nitrat, morfina clorhidrat, atropina sulfat, adrenalina clorhidrat, salicilatele, derivaţii pirazolului etc. posedă la administrare rectală o acţiune mai puternică şi mai rapidă faţă de administrarea perorală, deci există şi pericolul supradozării. În alte cazuri, eritromicina, eufilina, cloramfenicolul etc. se resorb din rect mai încet, efectul terapeutic putînd fi mult mai redus.

L. Krowczynski şi alţi savanţi propun ca dozele substanţelor medicamentoase cu resorbţie rapidă să fie micşorate la administrarea rectală de 1/4—1/2 ori faţă de cele perorale, iar pentru substanţele medicamentoase cu resorbţie lentă — mărite de 1,5—2 ori. Se recomandă ca dozarea medicamentelor la administrare rectală

să fie făcută individual, în funcţie de farmacocinetica lor.

Să examinăm, în sfîrşit, verificarea dozelor în soluţii injectabile. Avem reţeta:

Rp.: Sol. *Novocaini 0,25% 50 ml*
Sterilisetur!
D. S. *Pentru injecţii; cîte 2 ml, intravenos, de 2 ori/zi.*

Calculăm cantitatea de novocaină în volumul soluţiei injectabile: 100 ml conţin 0,25 g, iar 50 — 0,125 g. Determinăm conţinutul de novocaină în 2 ml de soluţie, care şi va fi doza pentru o dată: 50 ml conţin 0,125 g, iar 2 ml — 0,005 g; doza pentru 24 de ore va fi 0,01 g (0,005 g×2). Dozele maxime ale novocainei pentru administrare intravenoasă sînt: pentru o dată 0,05 g şi pentru 24 de ore — 0,1 g. Dozele în reţetă nu sînt depăşite.

CAPITOLUL 4. EVALUAREA MASEI ŞI VOLUMULUI ÎN PRACTICA FARMACEUTICĂ

La cîntărire şi măsurare — operaţii de bază efectuate în farmacie, se foloseşte exclusiv sistemul metric de măsurări, aprobat în mai 1977, la cea de-a treia Adunare Mondială a Sănătăţii. Acest Sistem Internaţional de Unităţi (SI) a fost confirmat mai apoi de Conferinţa Generală de Măsurări şi Greutăţi.

Sistemul Internaţional este constituit din trei tipuri de unităţi: de bază, derivate şi suplimentare. În el se utilizează o serie de prefixe ce permit formarea de multipli şi submultipli zecimali ai unităţilor utilizate (tab. 5).

Tabelul 5

Unităţile de baza ale SI, multiplii şi submultiplii lor utilizaţi în practica farmaceutică

Mărimea	Numele	Simbolul
Lungimea	metru	m
	centimetru ($1\cdot10^{-2}$m)	cm
	milimetru ($1\cdot10^{-3}$m)	mm
	micrometru ($1\cdot10^{-6}$m)	µm
	nanometru ($1\cdot10^{-9}$m)	nm
Masa	kilogram	kg
	gram ($1\cdot10^{-3}$kg)	g
	miligram ($1\cdot10^{-6}$kg)	mg
	microgram ($1\cdot10^{-9}$kg)	µg
	nanogram ($1\cdot10^{-12}$kg)	ng
Timpul	secundă	s
	milisecundă ($1\cdot10^{-3}$s)	ms
	microsecundă ($1\cdot10^{-6}$s)	µs
Intensitatea curentului electric	amper	A
	miliamper ($1\cdot10^{-3}$A)	mA
	nanoamper ($1\cdot10^{-9}$A)	nA
Presiunea	pascal	Pa
	kilopascal ($1\cdot10^{-3}$Pa)	kPa
Temperatura termodinamică	Kelvin	K
Cantitatea de materie	mol	mol
	milimol ($1\cdot10^{-3}$mol)	mmol
	nanomol ($1\cdot10^{-9}$mol)	nmol

Prefixele: *ghiga* (Gh)—10^9; *mega* (M)—10^6; *kilo* (K)—10^3; *hecto* (h)—10^2; *deci* (d)—10^{-1}; *centi* (C)—10^{-2}; *mili* (m)—10^{-3}; *micro* (μ)—10^{-6}; *nano* (n)—10^{-9}; *pico* (p)—10^{-12}.

Prin multiplicarea unei unităţi de bază cu ea însăşi, prin asocierea a două unităţi de bază, printr-o simplă multiplicare sau diviziune se formează unităţi derivate. Spre exemplu, unitatea de măsură a volumului este metrul cub (tab. 6).

Tabelul 6

Unităţi derivate ale SI

Mărimea	Numele	Simbolul
Suprafaţa	metru pătrat	m^2
Volumul	metru cub	m^3
Viteza	metru pe secundă	m/s ($m \cdot s^{-1}$)
Accelerarea	metru pe secundă la pătrat	m/s^2 ($m \cdot s^{-2}$)
Concentraţia (cantitatea de materie)	mol pe metru cub	mol/m^3 ($mol \cdot m^{-3}$)

Anumite unităţi sînt aplicate foarte frecvent, deşi nu fac parte din sistemul SI. Conferinţa Generală de Măsurări şi Greutăţi a decis să se menţină unele dintre ele (tab. 7).

Folosirea unităţilor SI în practica farmaceutică relevă un şir de probleme importante, fapt legat în mare măsură de termenul «concentraţie». În SI mărimile şi unităţile de concentraţie utilizate în farmacie pot fi:

concentraţia de materie (a unui solut dat), ceea ce poate însemna cantitatea de materie dintr-un solut divizată cu volumul soluţiei *(mol/m³* sau *mol/l);*

molalitatea (unui solut dat) — cantitatea de materie dintr-un solut divizată cu masa solventului *(mol/kg)*;

Tabelul 7

Unităţi în afara SI

Marimea	Unitatea	Simbolul	Valoarea unităţii SI
Timpul	minut	min	60 s
	oră	h	3600 s
	zi	d	86 400 s
Volumul	litru	l	1 dm^3
	mililitru	ml	1 cm^3
	microlitru	μl	1 mm^3
Masa	tonă	t	1000 kg
Unghiul, plan	grad	°	/180 rad
	minut	′	/10 800 rad
	secundă	″	/648 000 rad

concentrația (unui constituent dat) — masa unui constituent divizată cu volumul sistemului (*kg/m³* sau *kg/l*).

Prin concentrația de materie (*mol/l, mmol/l* sau *nmol/l*) se exprimă concentrația constituenților a căror masă moleculară relativă este cunoscută. Atunci cînd se utilizează molul, este absolut obligatorie precizarea (de exemplu, un mol de molecule, atomi, ioni sau electroni). În expresia «cafeină cu o concentrație de materie *x mmol/l*» este vorba de molecule, iar expresia de tipul «natriu cu concentrație de materie *x mmol/l*» este incompletă, deoarece ionul de natriu este cel măsurat și, ca atare, ar trebui să fie scris: «ion de natriu, concentrație de materie *x mmol/l*».

În practica farmaceutică concentrația este mai des exprimată la sută, în g/100 ml, care în SI se exprimă prin concentrația maximă, în kg/l, păstrînd la numitor ca unitate de bază litrul. Modificările implicate de utilizarea SI se referă mai ales la modul de dozare a medicamentelor și la exprimarea concentrațiilor soluțiilor. Pentru a face accesibilă prescrierea și administrarea medicamentelor, Farmacopeea admite anumite referințe pentru a exprima conținutul și concentrația medicamentelor. Astfel, prin % *g/g* se subînțelege cantitatea în grame de substanță conținută în 100 g produs final, prin % *g/v* — cantitatea în grame de substanță conținută în 100 ml produs final, iar prin % *v/v* — volumul în mililitri conținut în 100 ml produs final.

În indicațiile de temperatură Farmacopeea folosește gradele Celsius.

Țările anglosaxone folosesc o serie de măsuri tradiționale. Pentru determinarea masei, în farmacii de exemplu, se aplică următoarele măsuri:

1 gran (g) = 20 mites = 0,065 g (*granum*);
1 scruple = 20 grains = 1,3 g (*scrupulus*);
1 drachm = 3 scruples = 3,9 g (*drachma*);
1 ounce (*ozap*) = 8 drachme = 31,1 g (*uncia*);
1 poud = 12 ounces = 373,24 g (*pundus*).

Pentru determinarea capacității, în farmaciile din S.U.A. se utilizează următoarele măsurări:

1 fluiddrachm (*fluiddrachma*) = 50 minums (*min*) = 3,7 ml;
1 fluidounce (*fluiduncia*) = 8 fluiddrachms (ʒ)+29,5 ml;
1 pint (*octarius*) = 16 fluidounces $\bar{ʒ}$ = 473 ml;
1 galon (*congius*) = 8 pints (pt) = 3,784 l.

Ca măsură de lungime, în aceleași state se utilizează: degetul (*inch*) = 2,54 cm, piciorul (x) și iardul (*Yard*) = 91,44 cm.

EVALUAREA MASEI IN TEHNOLOGIA MEDICAMENTELOR

Pentru evaluarea masei substanțelor medicamentoase solide moi și lichide, precum și a produselor finite, în practica farmaceutică se folosesc balanțe (cîntare, cumpene) — instrumente pentru cîntărire bazate pe principiul echivalării a două greutăți grație

unui sistem de pîrghii. Cu ajutorul balanţei se determină masa substanţei, comparînd-o cu masa luată convenţional drept unitate (kilogram, gram, miligram). După destinaţie, deosebim următoarele grupe de balanţe cu pîrghie şi braţe egale: balanţe-etalon, balanţe de laborator şi balanţe tehnice.

Balanţele tehnice se folosesc la cîntărirea în industrie, laboratoare şi comerţ. După precizie, ele se divizează în trei clase. La prepararea medicamentelor în farmacii se aplică cele de clasa a doua: în funcţie de operaţiile efectuate şi de cantitatea de substanţă ce urmează a fi cîntărită se folosesc balanţe de precizie respectivă.

În practica farmaceutică se folosesc balanţe tehnice farmaceutice şi manuale.

Balanţele tehnice farmaceutice de clasa II sînt utilizate la cîntărirea substanţelor lichide, moi şi solide în cantităţi de la 5 pînă la 1000 g. Ele sînt confecţionate din metale uşoare şi au încărcătură maximă de 200, 500 şi 1000 g (fig. 6). Părţile principale ale ba-

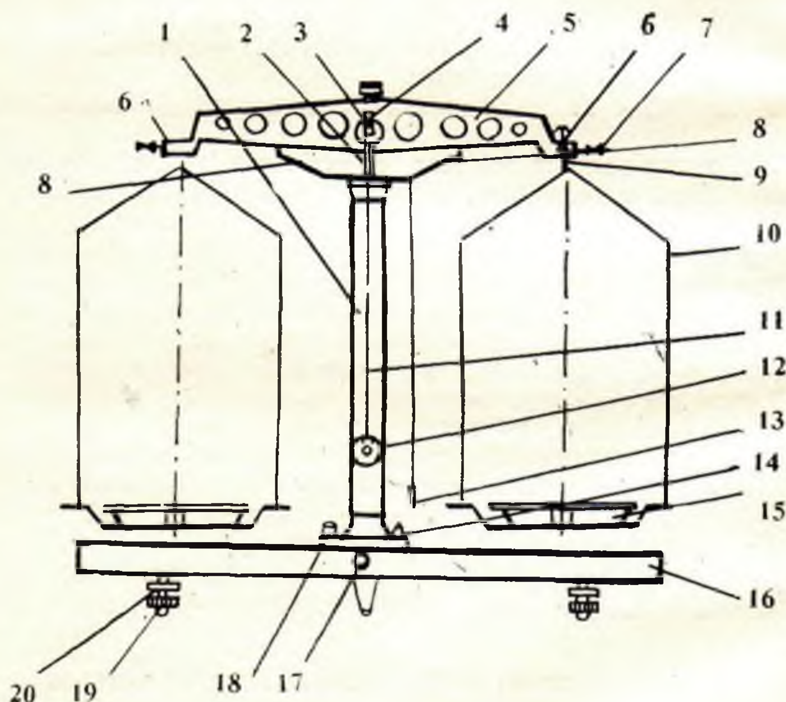


Fig. 6. Scema balanţei tehnice farmaceutice *BF-4M:*

1 — coloană; *2* — fuscelul aretirului; *3* — pernuţă; *4* — prismă de sprijin; *5* — pîrghie: *6* — prismă ponderatoare; *7* — reglator de balansare; *8* — consolă; *9* — cercel; *10* — resort metalic; *11* — ac indicator; *12* — scară gradată; *13* — fir de plumb; *14* — indicator de echilibru; *15* — platan; *16* — suport; *17* — mînerul aretirului; *18* — prizon fasonat; *19* — piciorus cu ghivent; *20* — contrapiuliţă stelată

lanței sînt: pîrghia cu brațe egale, prisma de sprijin, două prisme ponderatoare și acul indicator. Muchiile prismelor sînt așezate în planuri paralele, la distanțe egale. Muchia prismei de sprijin e îndreptată în jos și se bazează pe o pernuță, iar muchiile prismelor ponderatoare sînt îndreptate în sus. La capetele pîrghiei sînt situate reglatoarele de balansare, în formă de piulițe ce se deplasează de-a lungul vergelei. De prismele ponderatoare sînt suspendate resorturile metalice, pe care se fixează platanele de masă plastică. Pîrghia este asamblată pe o coloană fixată pe un suport de masă plastică cu ajutorul unui prizon fasonat. Pe masa de lucru balanța se echilibrează cu ajutorul firului de plumb, indicatorului de echilibru, unui piciorуș cu ghivent și a contrapiuliței stelate.

În repaus, pentru a evita uzarea prismei de sprijin, pîrghia se fixează pe o consolă prin intermediul unui aretir cu mîner; tot cu ajutorul lui pîrghia se aduce în poziție de lucru. Resorturile metalice sînt agățate de cercei; vîrful acului indicator oscilează pe o scară gradată ce indică abaterile lui de la poziția nulă.

Balanțele tehnice manuale (cumpenele de mînă) de clasa I sînt folosite la cîntărirea unor cantități mici de substanțe, cu încărcătura minimă 20 mg și maximă 100 g. Părțile principale ale acestei balanțe (fig. 7) sînt: pîrghia cu brațe egale de metal, două prisme ponderatoare, prisma de sprijin, acul indicator îndreptat în sus,

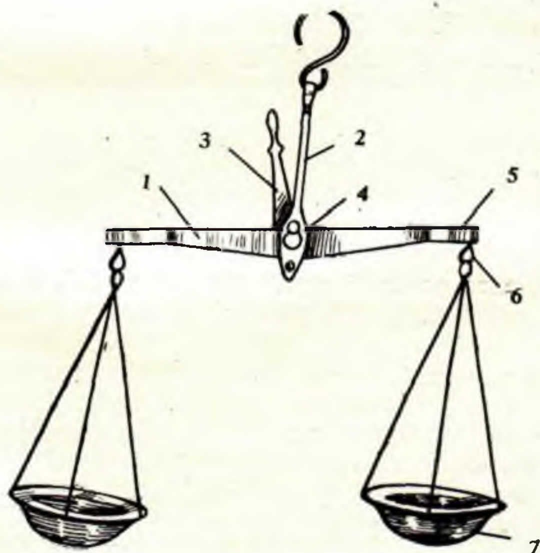


Fig. 7. Balanță manuală:
1 — pîrghie; *2* — furcă cu inele; *3* — ac indicator; *4* — prismă de sprijin; *5* — prismă ponderatoare; *6* — cercel; *7* — platane.

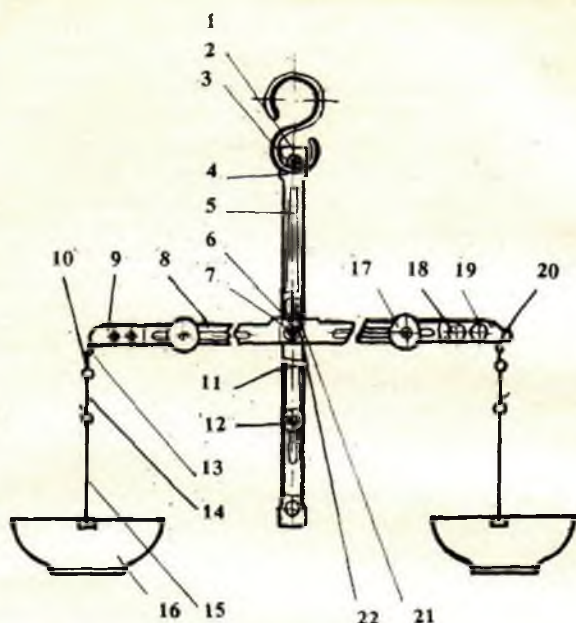


Fig. 8. Schema balanței pentru substanțe pulverulente:
1 — inel de suspendare; *2* — bucșă; *3* — șurub de fixare; *4* — furcă cu două laturi paralele; *5* — indicator de echilibru; *6* — prismă de sprijin; *7* — culisă (ghidaj); *8* — banda pîrghiei; *9* — portant; *10* — inel de legătură; *11* — peduncul; *12* — greutate; *13* — cercel; *14* — sistem de suspendare; *15* — resort; *16* — platan; *17* — greutate de compensare; *18* — șurub de ajustare; *19* — spin; *20* — rigoletă; *21* — rondelă imitatoare; *22* — șurub de fixare.

furca cu inel, două talere agățate cu fire de mătase de prismele ponderatoare prin cercei.

Există cîteva tipuri de balanțe manuale, în funcție de încărcătura maximă, care poate fi egală cu: 1,0 g, 2,0, 5,0, 10,0, 20,0 și 100,0 g. Din acest grup fac parte și balanțele pentru substanțele pulverulente.

Una dintre cele mai simple balanțe pentru substanțele pulverulente prezintă o pîrghie oscilantă cu brațe egale de metal, aranjată în furcă cu două laturi paralele (fig. 8). De capetele pîrghiei, prin intermediul rigoletelor sistemului de suspendare și resorturilor, sînt agățate platanele. Pîrghia e constituită din bandă, indicator de echilibru, peduncul cu greutate, portant (ultimul e atașat la banda pîrghiei cu ajutorul șuruburilor de ajustare și spinurilor). În banda pîrghiei este colată prisma de sprijin, banda fiind asigurată cu două caneluri în care sînt fixate greutăți. Portantele joacă rolul de prisme ponderatoare, iar greutățile servesc pentru compensarea ambalajului. Acest tip de balanțe se instalează pe un stativ special (fig. 9).

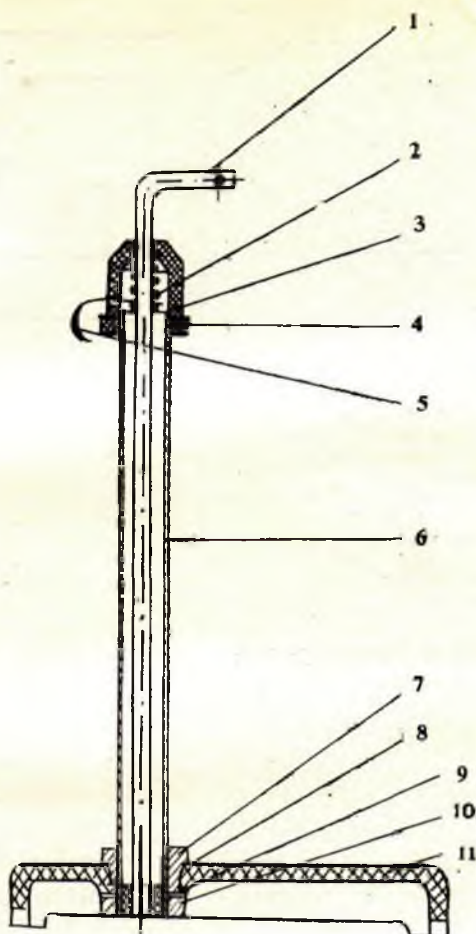


Fig. 9. Stativ pentru balanța **de cîntărire a substanțelor pulverulente:**

1 — suport; *2* — arc; 3 — calotă; *4* — contraplulіță; *5* — pîrghie; *6* — coloană; 7 — bucșă; *8* — inel; *9* — șaibă; *10* — pluliță; *11* — bază

La cîntărirea exactă a cantităților mici de substanțe, mai ales toxice, în tehnologia medicamentelor sînt utilizate și alte tipuri de balanțe: cu torsiune (fig. 10, 11), electronice (fig. 12, 13). Dintre cele electronice, balanța *Mettler PE200* poate fi conectată la computerul personal (fig. 14).

Toate tipurile de balanțe tehnice sînt utilate cu garnituri de greutăți marcate, aranjate în cutii speciale. Există greutăți marcate analitice și tehnice, ultimele fiind de trei clase. In practica farmaceutică se folosesc greutăți marcate de clasa II, sub formă de

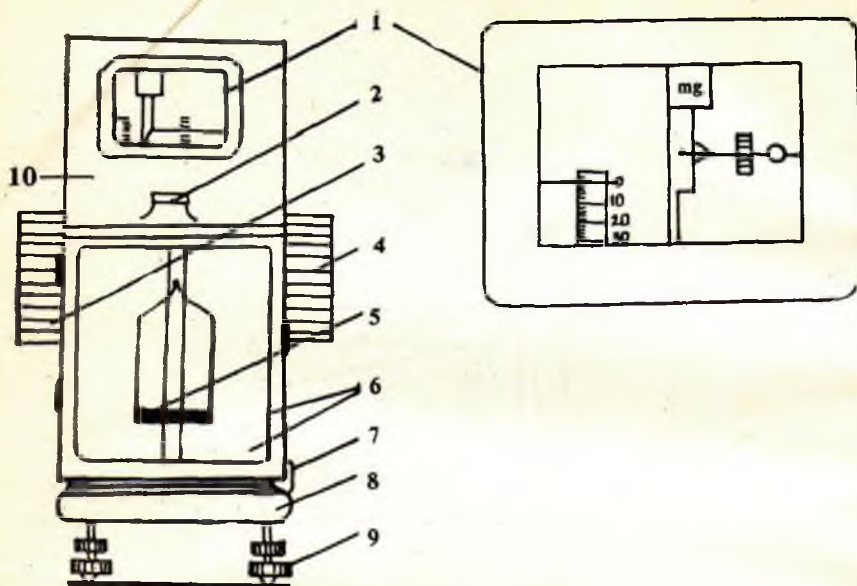


Fig. 10. Balanță cu torsiune tip *WT:*
1 — cadran indicator; *2* — nivelă; *3* — manetă de cîntărire; *4* — manetă reglatoare; *5* — platan cu resort; *6* — parapet protector din sticlă; *7* — manetă de blocaj; *8* — suport metailc; 9 — piciorus cu ghivent; 10 — corp

două garnituri: mici (conțin greutăți de la 10 pînă la 500 mg) și mari (cu greutăți de la 1 pînă la 200 g sau de la 1 pînă la 500 g).

Greutățile marcate în miligrame sînt confecționate din alpacă (aliaj inoxidabil de cupru, nichel și zinc), în plăcuțe de formă definită, pentru a fi ușor de deosebit: triunghiulară (100 și 10 mg), pătrată (200 și 20 mg), hexagonală (500 și 50 mg), toate cu o latură încovoiată în sus (fig. 15). Cele de la 1 pînă la 200 (500) g sînt turnate din aliaj de cupru și fontă, de obicei nichelate; și au formă de cilindri gradați cu căpușor (fig. 16).

Conform regulilor în vigoare, balanțele și greutățile, marcate o dată în doi ani, sînt supuse marcării la Inspectoratul de control al măsurilor și aparatelor de măsurat; după examinare, pe greutăți se face o amprentă, cu indicația anului respectiv.

Toate balanțele trebuie să posede următoarele proprietăți metrologice principale: stabilitate, sensibilitate, invariabilitatea indicațiilor și exactitate.

Stabilitatea este capacitatea pîrghiei balanței scoasă din starea de echilibru de a-și restitui poziția inițială după 4—6 balansări. Cu cît este situat mai jos centrul de greutate al pîrghiei, cu atît mai stabilă este balanța și cu atît este mai greu de a scoate balanța

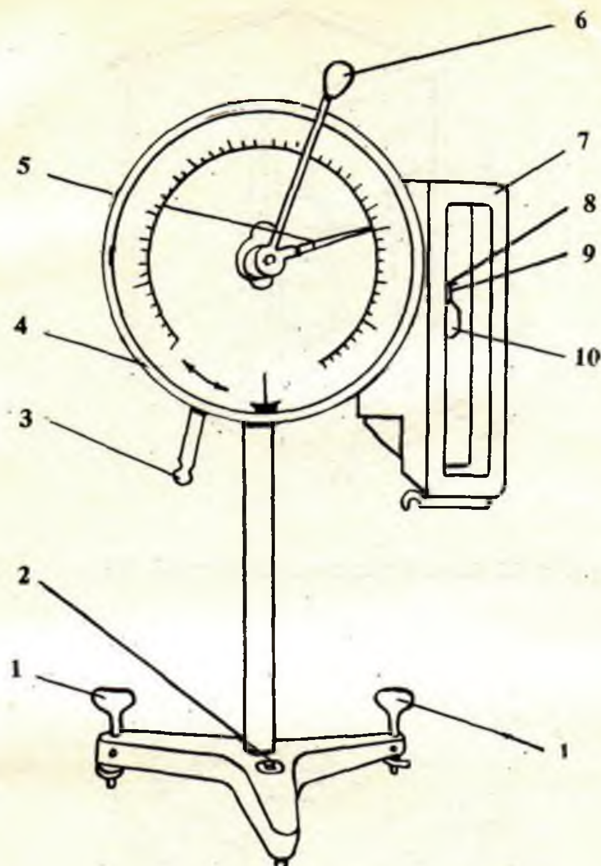


Fig. 11. Balanţă cu torsiune WT-500:
1 — şurub; 2 — nivelă; 3 — pîrghie; 4 — indicator de verificare; 5 — indicator de calcul; 6 — portant de indicator; 7 — parapet protector din sticlă; 8 — pîrghie; 9 — cîrlig; 10 — platan

din poziţia de echilibru. Cerinţa de stabilitate este dictată de necesitatea realizării mai rapide a lucrului.

Sensibilitatea balanţei presupune proprietatea ei de a da o înclinare vizibilă de la poziţia de echilibru în cazul schimbării neînsemnate a greutăţii. Practic, această capacitate se măsoară prin abaterea acului indicator de la poziţia nulă (zero) în urma adiţiei unei greutăţi suplimentare pe unul dintre talere (platane). Cu cît este mai mică mărimea greutăţii necesare pentru a abate acul indicator cu una şi aceeaşi diviziune a scării, cu atît e mai sensibilă balanţa.

Sensibilitatea relativă a balanţei trebuie să corespundă condiţiilor practice de recepţură şi să fie constantă. Această mărime este

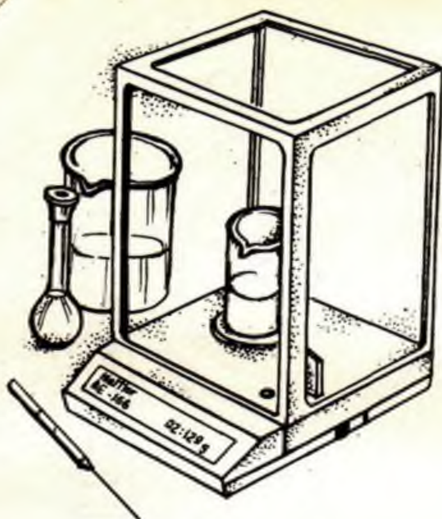


Fig. 12. Balanță electronică *Mettler AE 166*



Fig. 13. Balanță electronică *Sartorius 1000*

în funcție de lungimea și masa pîrghiei, de distanța dintre pîrghie și centrul de masă al balanței, de mărimea masei substanțelor medicamentoase etc.

Se stabilește sensibilitatea balanței prin determinarea raportului dintre mărimea deplasării liniare (numărul de milimetri sau diviziuni ale scării) sau unghiulare a indicelui de echilibru al pîrghiei și mărimea greutății care provoacă această deviere, aplicînd

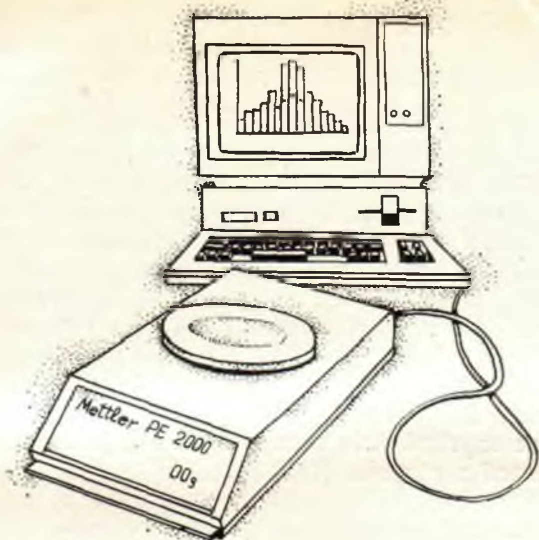


Fig. 14. Balanţă electronică *Mettler PE 2000* conetată la computer personal

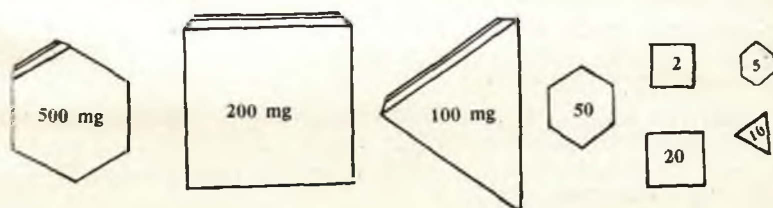


Fig. 15. Greutăţi marcate în miligrame



Fig. 16. Garnitură de greutăţi marcate

expresia:

$$S = \frac{n}{P},$$

unde S este sensibilitatea balanței, *mm* sau *mg*; n — deplasarea liniară a indicelui de echilibru al pîrghiei de la poziția lui inițială, *mm*; P — mărimea greutății care a cauzat această deplasare, *mg*.

In practică, drept unitate de masură a sensibilității balanței e luată mărimea acelei supragreutăți care, adăugată la greutatea totală a balanței, provoacă o anumită înclinare a pîrghiei, admisă de standarde. Pentru balanțele de receptură și balanțele cu scară e admisă mărimea abaterii-standard (n), egală cu 5 *mm*, iar pentru cele de mînă drept abatere-standard e luată abaterea pîrghiei în urma căreia acul indicator iese din planul furcii pînă la o jumătate din lungimea lui (unghiul de 5°). In aceste cazuri, sensibilitatea balanței se exprimă prin numărul de miligrame care provoacă înclinarea necesară a pîrghiei (tab. 8).

Invariabilitatea indicațiilor este proprietatea balanței de a indica unele și aceleași rezultate în cîntăriri repetate ale masei substanțelor, efectuate cu această balanță în unele și aceleași condiții.

Exactitatea balanței este capacitatea ei de a indica un raport just dintre masa substanței cîntărite și greutatea-standard (greutatea marcată). Brațele pîrghiei balanței trebuie să fie de aceeași lungime, balanța la repaus aflîndu-se în stare de echilibru: adică pîrghia să fie în poziție orizontală, iar acul indicator în stațiune strict verticală.

Cîntărirea impune respectarea următoarelor reguli:

verificarea exactității balanței;

luarea în considerație a încărcăturilor maxime și minime ale balanței și a sensibilității ei;

Tabelul 8

Caracteristica metrologică a balanțelor utilizate în practica farmaceutică

Tipul de balanțe	Incărcătura		Sensibilitatea			Eroarea-limită (% din încărcătura maximă)
	maximă	minimă	neîncărcată	la 1/10 din încărcătura maximă	la încărcătura maximă	
Balanțe tehnice de mînă de clasa II	1 g	20 mg	2 mg	3 mg	5 mg	0,5
	5 g	100 mg	2 mg	4 mg	10 mg	0,2
	10 g	500 mg	3 mg	5 mg	10 mg	0,2
	20 g	1 g	3 mg	6 mg	20 mg	0,1
	100 g	5 g	5 mg	10 mg	50 mg	0,05
Balanțe tehnice de receptură de clasa II	200 g	10 g	10 mg	25 mg	50 mg	0,1
	500 g	20 g	15 mg	40 mg	100 mg	0,1
	1 kg	50 g	20 mg	50 mg	200 mg	0,1

plasarea greutăţilor marcate numai pe platanul stîng al balanţei, iar a substanţei de cîntărit — pe cel drept;

aranjarea greutăţilor marcate şi a substanţei de cîntărit în centrul platanelor (altfel, ultimele vor oscila, provocînd scăderea exactităţii cîntăririi);

ştergerea pînă la şi după cîntărire a platanelor cu un tampon de vată muiat în amestec de alcool cu eter (1:1).

Orice substanţă solidă se va preleva din recipient numai cu linguriţa de metal sau de os (plastic), prealabil curăţată şi ştearsă cu un tampon de vată muiat în amestec de alcool cu eter. Nu se va preleva mai multă substanţă şi nu se va returna excesul în recipient. În timpul cîntăririi, dopul recipientului va fi pus pe masă cu partea obturantă în sus; după cîntărire, gîtul recipientului şi dopul se vor şterge cu un tampon de vată.

Nu se admite cîntărirea concomitentă din mai multe recipiente cu diferite substanţe: de obicei, se ia din raft fiecare recipient, se cîntăreşte substanţa, apoi recipientul se pune la loc. Pentru siguranţă, eticheta recipientului cu substanţa ce trebuie cîntărită se citeşte de trei ori (cînd se ia recipientul din raft, la cîntărirea substanţei şi cînd se aşază recipientul la loc).

Se interzice cîntărirea unei cantităţi mai mari de substanţă decît cea specificată pe balanţă, întrucît supraîncărcarea ei duce la obţinerea rezultatelor inexacte şi la deteriorarea sistemului de prisme al balanţei.

MĂSURAREA LICHIDELOR LA VOLUM

Farmacopeea de Stat prevede prepararea formelor medicamentoase lichide prin măsurare la volum *(v/v; g/v)*. Măsurările volumetrice de lichide (în ml) sînt rapide şi uşor de executat. Soluţiile şi lichidele se măsoară cu cilindri gradaţi, mensuri gradate, baloane cotate, pipete gradate, luîndu-se în consideraţie densitatea lichidelor şi volumul măsurat (fig. 17).

Vasele gradate se confecţionează din sticlă neutră şi chimic rezistentă; gradaţia trebuie să fie precisă, cotele şi inscripţiile vizibile, robinetele şi dopurile — bine şlefuite şi ajustate. Ele se calibrează prin umplere (baloane gradate) sau evacuare (cilindri gradaţi, biurete, pipete): în primul caz, în baloane trebuie să intre volumul nominal de lichid (indicat pe vas), iar în al doilea, la debitare volumul nominal de lichid trebuie să se evacueze. La măsurările volumelor cu vasele în cauză, se va respecta temperatura la care acestea au fost gradate (+20°C).

Exactitatea măsurării volumelor de lichide depinde de diametrul vasului în care se face aprecierea. Biuretele, pipetele, baloanele cotate permit mai uşor observarea liniei orizontale, tangentă la partea inferioară a meniscului format de lichid, în comparaţie cu mensurile, cilindrul etc. Astfel, cilindrii gradaţi, mensurele gradate şi biuretele se utilizează la măsurarea cantităţilor mari de lichid, care nu necesită precizie mare, iar baloanele cotate — la prepararea

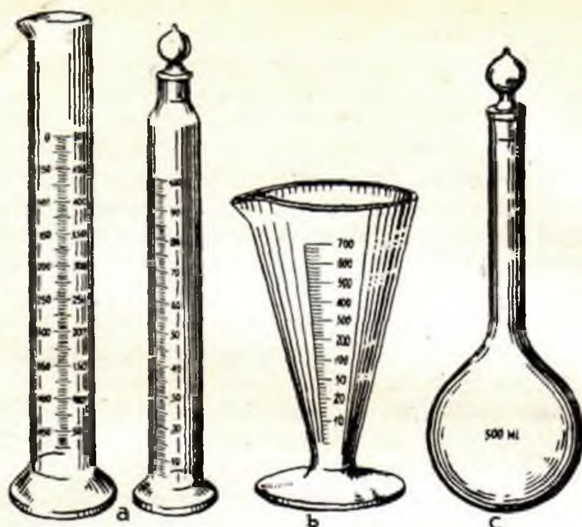


Fig. 17. Vase de măsurat

soluțiilor injectabile, titrate, concentrate etc. În timpul măsurării, baloanele și cilindrii trebuie să se afle în poziție strict verticală, iar nivelul lichidului din ele — la nivelul ochilor. Măsurarea se face după nivelul inferior al meniscului, cu excepția lichidelor colorate, aici fiind mai comodă aprecierea conform nivelului superior.

MĂSURAREA LICHIDELOR ÎN PICĂTURI

Măsurarea în picături este rezervată lichidelor prescrise în cantități sub 2 ml (2 g) și a substanțelor toxice și puternic active lichide, administrate în doze mici. Formarea picăturilor este în funcție de un șir de factori: tensiunea superficială a lichidului măsurat; mărimea și natura suprafeței de picurare; viteza de picurare; temperatura și vîscozitatea lichidului; poziția picătorului. Cu cît este mai mare tensiunea superficială a unui lichid, cu atît mai mare va fi masa picăturii, lucrul acesta fiind explicat prin faptul că, în momentul picurării, forța dezvoltată de tensiunea superficială trebuie învinsă de masa picăturii.

Măsurarea în picături trebuie făcută prin căderea liberă a lor, ultimele desprinzîndu-se datorită masei proprii, fără ca lichidul să fie împins de altă forță, întrucît la picurarea forțată picăturile se dezlipesc cu viteză mai mare, nu au timpul necesar să se formeze și obțin o masă mai mică.

Dat fiind că variațiile de temperatură influențează schimbarea tensiunii superficiale, va fi influențată indirect și masa picăturii: la temperaturi mai ridicate masa picăturii scade.

Masa picăturii este foarte puțin modificată de viscozitatea li-

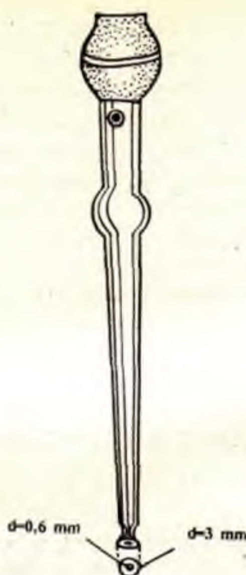


Fig. 18. Picător standard

chidului. Măsurarea în cazul soluţiilor vîscoase se face cu picătorul farmaceutic standard sau cu cel etalonat. Primul prezintă un tub cilindric de sticlă terminat cu un capilar cu diametrul interior 0,6 mm şi exterior 3 mm, iar la celălalt e ajustat cu o pompă (pară) de cauciuc (fig. 18); orificiul capilarului are o margine plană perpendiculară pe axul picătorului, permiţînd formarea exactă a picăturii.

In situaţia cînd lipseşte picătorul normal se utilizează un picător obişnuit instilator (lat. *in stilla* — în picătură, a vărsa un lichid cu picătura), care va fi etalonat obligator determinînd picăturile ce corespund 1 g de soluţie sau lichid în raport cu valorile obţinute cu picătorul standard. Cu picătorul supus etalonării se măsoară 20 picături de lichid, care apoi se cîntăresc; operaţia se repetă de 5 ori calculînd media. Poziţia picătorului trebuie să fie strict verticală. Să analizăm un caz concret.

Masa medie a 20 picături de validol este de 0,33 g. Determinăm numărul de picături pentru 1 g:

0,33 . . . . 20;
1,00 . . . . x.

$$x = \frac{20}{0,33} = 67 \text{ (picături).}$$

Numărul de picături de validol pentru 1 g, măsurate cu picătorul standard, este 54. Aflăm raportul dintre aceste valori (factorul de corecţie):

54 picături standard . . . . 67 picături nestandard;
1 picătură standard . . . . x picături nestandard.

$$x = \frac{67}{56} = 1,2.$$

Determinăm numărul de picături pentru 1 ml de validol:

48 (picături)×1,2=58 (picături).

Pe eticheta recipientului cu validol se indică:

1 picătură standard=1,2 picături nestandard;
1 ml=58 picături;
0,1 ml=6 picături.

Dacă în rețetă sînt prescrise 30 picături de validol, se măsoară cu picătorul etalonat 36 picături (30×1,2), iar dacă s-au prescris 0,8 ml — 48 picături.

Cu picătorul normal, 20 picături de apă purificată măsurate în cădere liberă cu debit constant cîntăresc la 20°C 1 g (±0,005 g). Farmacopeea de Stat indică numărul de picături măsurate cu picătorul normal la 20°C pentru 1 g și 1 ml medicament lichid (tab. 9).

Tabelul 9

Numărul de picături pentru 1 g și pentru 1 ml, masa unei picături de medicamente lichide la 20°C, măsurate cu picătorul normal (abateri: ±5%)

Denumirea medicamentului	Numărul de picături		Masa unei picături, mg
	pentru 1 g	pentru 1 ml	
Acidum hydrochloricum dilutum	20	21	50
Adonisidum	35	34	29
Aqua purificata	20	20	50
Aether pro narcosi	87	62	11
Extractum Crataegi fluidum	53	52	19
Extractum Frangulae fluidum	39	40	26
Cordiaminum	29	29	34
Cloroformium	59	87	17
Liquor Ammonii anisatus	56	49	18
Solutio Adrenalini hydrochloridi 0,1%	25	25	40
Solutio Retinoli acetatis oleosa (3,44%; 6,88%; 8,6%)	45	41	22
Solutio Iodi spirituosae 5%	49	48	20
Solutio Iodi spirituosae 10%	63	56	16
Solutio Nitroglycerini 1%	65	53	15
Tinctura Absinthii	56	51	18
Tinctura Belladonnae	46	44	22
Tinctura Convallariae	56	50	18
Tinctura Leonuri	56	51	18
Tinctura Valerianae	56	51	18
Validolum	54	48	19

MĂSURAREA MEDICAMENTELOR LICHIDE LA ADMINISTRARE

De obicei, bolnavul măsoară medicamentele lichide aplicînd măsurări uzuale (linguriță, lingură de desert, lingură etc.). În asemenea cazuri se ia în considerație faptul că o linguriță corespunde

unui volum de 5 ml şi poate conţine 5 g apă, 6,5 g sirop, 4,5 g ulei; o lingură de desert, respectiv —10 ml, conţinînd 10 g apă, 13 g sirop, 9 g ulei; o lingură —15 ml, măsurînd 15 g apă, 20 g sirop, 13,3 g ulei.

Unele ambalaje de medicamente industriale de uz pediatric conţin ustensile speciale, pentru individualizarea mai exactă a dozei dependent de vîrsta sau masa copilului.

CAPITOLUL 5. CLASIFICAREA MEDICAMENTELOR

Medicamentele pot fi clasificate conform diferitelor criterii, dintre care o importanţă deosebită pentru tehnologia lor au concepţia terapeutică, modul de administrare, starea agregativă, modul de formulare şi preparare, sistemul de dispersie şi sistemul integral (fig. 19).

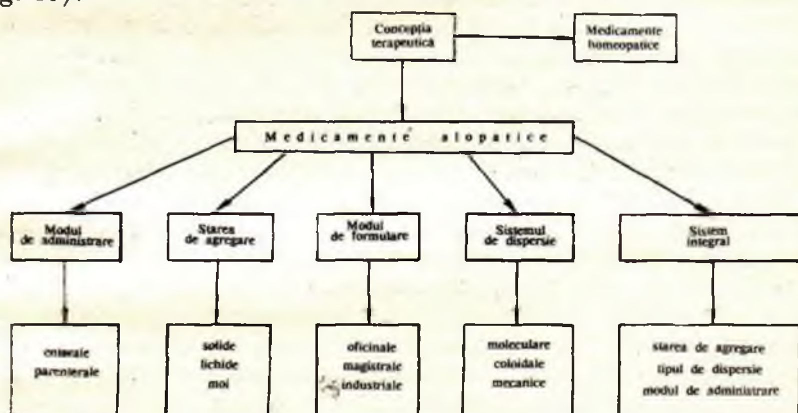


Fig. 19. Schema principiilor de clasificare a medicamentelor

Conform concepţiei terapeutice, deosebim medicamentele alopatice şi homeopatice. Hipocrat menţiona că există trei căi de tratament a bolnavilor: să nu dai bolnavului nici un fel de tratament lăsînd organismul să lupte singur cu boala; să dai bolnavului medicamente ce ar lupta cu boala prin mijloace contrare acesteia (conform aforismului *Contraria contrarius curantur,* pe care se bazează concepţia alopatică); să dai bolnavului un medicament ce ar lupta cu boala prin mijloace similare acesteia (conform aforismului *Similia similibus curantur,* care stă la baza concepţiei homeopatice).

Medicamentele alopatice sînt concepute conform medicinei clasice şi constituie majoritatea celor utilizate curent în terapeutică. Concepţia alopatică, fundamentată încă de Galenus, se bazează pe cunoaşterea proprietăţilor fizico-chimice ale substanţelor medicamentoase, a modului lor de acţiune la nivelele celular şi subcelu-

lar, bizuindu-se pe experiment şi observaţia clinică. Medicamentele în cauză îşi manifestă acţiunea ca antidot, suprimînd agentul patogen sau anihilînd perturbările provocate de el în organism, şi sînt administrate în doze stabilite experimental.

Medicamentele homeopatice acţionează, după cum am menţionat, conform legii similitudinii. Ele sînt aplicate în combaterea bolilor cu scopul de a provoca la omul sănătos simptome similare cu ale maladiei tratate. Astfel, în hipertonie, alopatia recomandă medicamente hipotensive, în doze verificate clinic, iar homeopatia — hipertensive, în doze infinitezimale.

Savantul S. Hahnemann, adept al concepţiei homeopatice, a constatat că orice medicament administrat organismului sănătos posedă acţiuni primară şi secundară opuse, iar medicamentele în doze depăşite provoacă efecte contrarii comparativ cu dozele extrem de reduse. De exemplu, cafeina în doze mărite are efect de excitant, iar în doze foarte mici acţionează ca narcotizant, pe cînd alcoolul în doze mari este un deprimant, în doze mici — un excitant.

In esenţă, concepţia homeopată se bazează pe trei principii fundamentale: legea similitudinii, doze infinitezimale, experimentarea pe om. Medicamentele homeopate nu pot fi supuse unui control exact cu ajutorul metodelor de analiză cunoscute în farmacie.

Conform modului de administrare, deosebim medicamente enterale şi parenterale. *Medicamentele enterale* (gr. *enteron* — intestin) se administrează pe cale orală, direct în stomac sau duoden *(per os)* şi pe cale rectală *(per rectum)*. *Medicamentele parenterale* se administrează prin diferite căi, ocolind tractul gastrointestinal: prin inhalare, pe piele, mucoase, limbă, sub limbă, prin injecţii.

Printre formele medicamentoase enterale administrate peroral deosebim soluţii, suspensii, emulsii, mixturi, picături, pulberi, pilule, comprimate, drajeuri, capsule etc., iar dintre cele administrate perrectal — supozitoare, unguente, clisme, rectiole etc. Se etichetează medicamentele perorale distinct, cu etichetă de culoare verde, avînd menţiunea: «Intern»; cele perrectale se dotează cu etichete de culoare galbenă avînd menţiunea: «Extern». Etichetarea medicamentelor perrectale cu menţiunea: «Extern» trebuie considerată însă convenţională, deoarece resorbţia substanţelor medicamentoase din rect are loc deseori mult mai intens faţă de cele administrate oral, mai ales în cazul unor substanţe toxice şi puternic active; se deosebeşte la fel şi metabolismul multor substanţe administrate rectal. Mai logică ar fi deci etichetarea acestor forme medicamentoase distinct, cu menţiunea: «Per rectum», iar pentru substanţele toxice şi puternic active să fie stabilite dozele maxime destinate pentru administrare rectală.

Medicamentele parenterale administrate prin inhalare sînt aplicate în gaze, lichide volatile, aerosoli (sprayuri) etc. Resorbţia substanţelor medicamentoase în circuitul sangvin prin plămîni are loc foarte repede graţie suprafeţei mari de contact a alveolelor pulmonare, fiind absorbite rapid şi de diferite suprafeţe seroase

(peritoneu, pleură, pericard). Substanțele medicamentoase inhalate evită acțiunea inactivantă a ficatului și tractului gastrointestinal.

Medicamentele parenterale aplicate pe piele pot avea acțiune locală la nivelul dermei și deseori sînt numite forme medicamentoase dermale (unguente, paste, plasturi, pudre, spălături, aerosoli etc.). Unele substanțe medicamentoase se absorb în anumite condiții prin piele, nimeresc în circuitul sangvin și manifestă o acțiune sistemică asupra organismului. Ele se numesc transdermale și pot avea formă de plasturi, pelicule adezive, sisteme terapeutice transdermale, comprese etc.

Medicamentele parenterale pot fi aplicate:

pe mucoasa bucală — comprimate adezive, pelicule adezive;

pe mucoasa pleoapelor și conjunctivei ochilor — picături (colire), băi oculare (spălături, loțiuni), unguente, pulberi, creioane, comprimate și lamele (discuri) oculare;

pe mucoasa urogenitală — soluții pentru tamponade, ovule (globule), bujiuri, unguente vaginale (geluri), capsule vaginale, creioane, comprimate, spirale, etc.

Substanțele medicamentoase conținute în ele pot acționa atît local, cît și sistemic.

Administrarea sublinguală și perlinguală permite acționarea terapeutică rapidă, dat fiind că substanțele medicamentoase se absorb direct în circuitul sangvin, ocolind tractul gastrointestinal. Se administrează sublingual picături, comprimate, drajeuri, pelicule adezive etc.

Substanțele medicamentoase administrate prin injectare au formă de soluții, suspensii, emulsii și sînt inoculate cu seringa: subcutan, intramuscular, intravenos, intracardiac etc. Acest mod de administrare permite acordarea ajutorului medical de urgență prin inocularea intravenoasă și intracardiacă a remediilor.

Conform stării de agregare, deosebim următoarele forme medicamentoase: solide (pulberi, pilule, comprimate, drajeuri); lichide (soluții, suspensii, emulsii, picături, infuzii, decocturi); moi (unguente, linimente, supozitoare); gazoase (gaze, aerosoli, vapori). După modul de formulare și preparare, clasificăm forme medicamentoase oficinale, magistrale și industriale.

Formele medicamentoase oficinale se prepară după formule fixe, prevăzute de Farmacopee sau de monografiile farmacopeice. Pot fi prescrise aparte sau asociat cu alte substanțe în medicamente magistrale. Medicul în aceste cazuri nu specifică ingredientele, notînd în rețetă numai denumirea și cantitatea (de exemplu: unguent cu camfor, unguent oftalmic, unguent cu natriu iodid etc.).

Formulele *formelor medicamentoase magistrale* sînt concepute de medic sub formă de rețetă. Ele trebuie să fie constituite din substanțe medicamentoase autorizate de Ministerul Sănătății și utilizate în practica medicală a țării. Substanțele medicamentoase se vor asocia în formulă astfel ca ele să fie compatibile atît farmacologic, cît și farmaceutic, fiind prescrise în doze terapeutice acceptabile.

Formele medicamentoase industriale, sau *specialitățile farmaceutice* prezintă o categorie de medicamente preparate în industria farmaceutică după formule aprobate de Ministerul Sănătății sau provenite din import. Ele au compoziție bine determinată, posedă acțiune terapeutică stabilită și o denumire convențională, înregistrată și folosită în exclusivitate de producător. Aceste preparate corespund tuturor cerințelor Farmacopeii sau altor condiții de calitate stabilite în documentația tehnică de normare, avînd un termen de păstrare stabilit.

După sistemul de dispersie, deosebim dispersii moleculare (soluții), coloidale și mecanice. Cele moleculare prezintă soluții care se subdivid la rîndul lor în soluții obținute prin dizolvare sau prin extracție.

Soluțiile rezultate prin dizolvare pot fi în funcție de originea solventului apoase, alcoolice, uleioase etc., după modul de administrare — de uz intern, extern, injectabile și oftalmice. Soluțiile rezultate prin extracție se împart în apoase (infuzii, decocturi, macerate) și alcoolice (tincturi, extracte).

Dispersiile coloidale prezintă soli din substanțe macromoleculare naturale, de sinteză sau semisinteză, utilizate mai ales ca substanțe auxiliare.

Dispersiile mecanice se deosebesc după consistență: lichide (emulsii, suspensii), moi (unguente, supozitoare) și solide (pulberi, comprimate, drajeuri, pilule etc.).

Sistemele de clasificare a formelor medicamentoase descrise în acest capitol relevă laturile teoretică și practică a tehnologiei medicamentelor. Considerăm însă că ar fi mai rațional de folosit în acest plan sistemul integral de clasificare propus de savantul I. A. Muraviov, conform căruia formele medicamentoase se divizează mai întîi după starea de agregare, apoi după tipul de dispersie și modul de administrare, iar cele sterile sînt tratate separat.

E x e m p l i c a u s a: **Rp.:** *Codeini phosphatis 0,15*
Sol. Natrii bromidi 3% 100 ml
Sirupi sacchari 10 ml
M. D. S. *Intern, cîte o lingură de 3 ori/zi.*

In rețetă este prescrisă o formă medicamentoasă lichidă ce prezintă o dispersie moleculară destinată pentru uz intern (mixtură), cu conținut de substanță puternic activă echivalentă cu stupefiantele (codeină fosfat) și substanță fotosensibilă (natriu bromid).

E x e m p l i c a u s a: **Rp.:** *Novocaini hydrochloridi*
Acidi salicylici aa 1,5
Sulfuris praecipitati 3,0
Lanolini 1,8
Vaselini 30,0
M. f. unguentum
D. S. *Extern, de aplicat pe pielea afectată.*

Avem prescrisă deci o formă medicamentoasă moale, care prezin-

tă o dispersie mecanică — unguent polifazic (emulsie-suspensie), cu conținut de substanță puternic activă (novocaină) solubilă în apă, acid salicilic, precum și sulf precipitat, insolubil în apă, excipient.

CAPITOLUL 6. NOȚIUNI DE BIOFARMACIE

Studiul mecanismelor de acțiune a substanțelor medicamentoase asupra organismului sub toate aspectele este prerogativa farmacologiei, iar natura acțiunii acestora este studiată de o ramură a farmacologiei — farmacodinamica. In ultimele decenii, în cadrul farmacodinamicii a apărut o nouă latură, farmacocinetica, care cercetează absorbția, distribuția, metabolismul și eliminarea substanței medicamentoase în funcție de doza administrată și de timp. Iar după 1960 a apărut o nouă disciplină de frontieră, derivată din tehnologia medicamentelor și ancorată mai ales la farmacologia clinică,— biofarmacia (gr. *pharmakon* — medicament, *bios* — viață; cu alte cuvinte — despre viața medicamentului), termenul fiind atribuit acestei științe de către savanții G. Levy și I. G. Wagner.

Ca ramură științifică a farmaciei, biofarmacia cercetează acțiunea factorilor farmaceutici asupra efectului farmacoterapeutic al medicamentului. Obiectul de studiu al ei îl constituie interacțiunea dintre preparatul medicamentos, ca sistem fizico-chimic, și macroorganism, ca sistem biologic. Biofarmacia este deci o știință de actualitate, principiile căreia favorizează elaborarea medicamentelor cu acțiune terapeutică optimă.

Prepararea medicamentelor, fiind subordonată scopului terapeutic scontat, avea pînă nu demult ca țel realizarea în primul rînd a medicamentelor exact dozate în forme medicamentoase acceptabile pentru administrare. Calitatea medicamentului trebuia să corespundă exigențelor Farmacopeii sau altor documente de normare; cît privește efectul farmacoterapeutic, acesta era considerat problemă de cercetare în etapa de confirmare clinică a remediului. Însă condițiile tradiționale de calitate, cum ar fi identitatea, puritatea, doza, stabilitatea și altele, nu mai sînt suficiente pentru a caracteriza medicamentul din punct de vedere biofarmaceutic. Există medicamente care corespund întru totul acestor condiții, efectul terapeutic al lor fiind scăzut, inexistent sau chiar toxic — acest lucru s-a evidențiat mai reliefat în cazurile de neechivalență terapeutică sau de acțiune terapeutică neadecvată.

Neechivalența terapeutică a medicamentului are loc atunci cînd una și aceeași substanță medicamentoasă prescrisă în aceleași doze și în aceleași forme medicamentoase, însă preparată de diferiți producători sau în tranșe diferite, manifestă la administrare activități terapeutice diferite. Concepțiile farmaceutice clasice nu puteau explica acest fenomen, cercetările mai recente au confirmat însă că asupra efectului terapeutic al medicamentului influențează diferiți factori, numiți farmaceutici și dependenți, mai ales de elaborarea

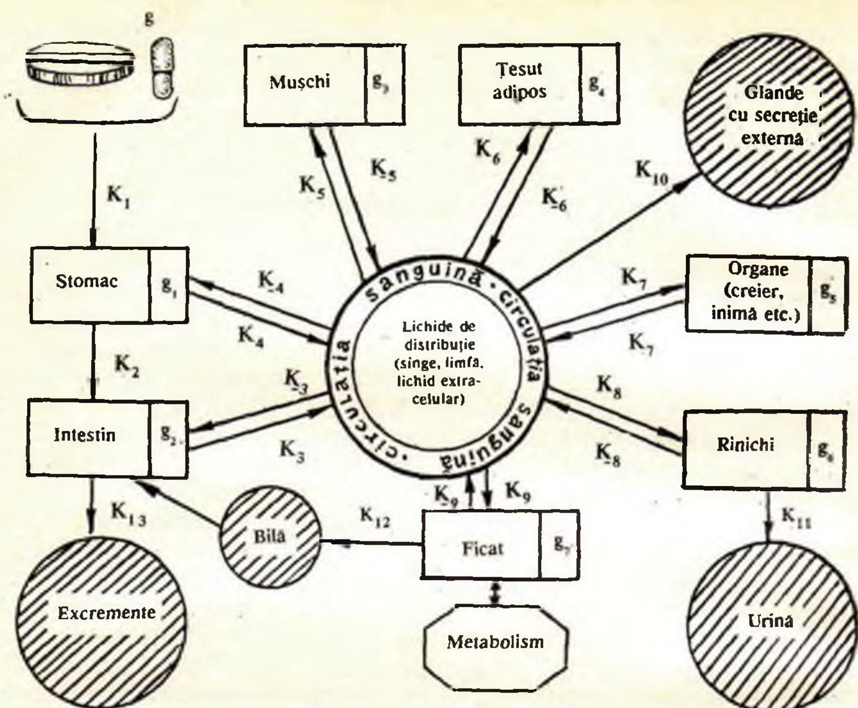


Fig. 20. Modul de dizolvare, difuziune, absorbţie, distribuţie, metabolizare şi eliminare a substanţei medicamentoase administrate oral (capsulă, comprimat, pulbere etc.):

g — doza substanţei medicamentoase în forma medicamentoasă; g_1, g_2 — masa substanţei medicamentoase la locul de absorbţie; g_3...g_7 — masa substanţei medicamentoase în organe, muşchi, ţesuturi; K_1, K_2 — constantele de dizolvare; K_3, K_4 — constantele de absorbţie; K_5...K_9 — constantele de distribuţie; K_{10}...K_{13} — constantele de eliminare

formei medicamentoase,— factori care pot fi clasificaţi în cinci grupe:

starea chimică a substanţei medicamentoase (acid, bază, sare, eter, ester, complex etc.);

starea fizică a substanţei medicamentoase (cristalină, amorfă, polimorfă, hidrată, marimea particulelor);

starea şi cantitatea substanţelor auxiliare;

tipul formelor medicamentoase şi modul de administrare;

procedeele tehnologice aplicate.

Calea parcursă de substanţa medicamentoasă începînd cu forma medicamentoasă administrată pînă la locul de acţiune farmacologică este destul de complicată şi în caz de administrare pe cale orală poate fi reprezentată schematic (fig. 20).

După administrare, în tractul gastrointestinal comprimatul începe a ceda substanţa medicamentoasă, ultima dizolvîndu-se în locul cedării. Procesul decurge cu o anumită viteză, în funcţie de proprietăţile fizico-chimice ale substanţei medicamentoase, şi se caracterizează prin anumite constante (K_1, K_2).

Din tractul gastrointestinal substanţa medicamentoasă, sub formă de soluţie, începe a se absorbi în sînge şi alte lichide de distribuţie cu o anumită viteză (K_3, K_4). Organismul, în linii generale, poate fi considerat alcătuit din mai multe compartimente, în care ajunge cota-parte din doza substanţei medicamentoase administrate, procesul real fiind mult mai complicat.

Din sînge şi alte lichide de distribuţie, substanţa medicamentoasă este transportată în diferite organe şi ţesuturi — are loc procesul de distribuţie, destul de rapid şi reversibil. Intre concentraţia substanţei medicamentoase din ţesuturi şi organe şi circulaţia sanguină există un echilibru de difuzie; distribuţia dintr-un compartiment în altul are loc cu o anumită constantă de viteză (K_5, K_6, K_7, K_8, K_9). După repartizare, substanţa medicamentoasă este supusă procesului ireversibil de biotransformare (metabolizare).

Concomitent cu procesele de distribuţie are loc eliminarea substanţei medicamentoase din organism, atît în stare liberă, cît şi sub formă de metaboliţi; constantele vitezei de eliminare K_{10}, K_{11}, K_{12}, K_{13}) sînt de obicei mai mici decît cele ale vitezei de distribuţie.

Procesele de dizolvare, difuzie, absorbţie, distribuţie, metabolizare şi eliminare determină concentraţia sanguină a substanţei medicamentoase, timpul evoluţiei sale în organism şi efectul terapeutic. In acest ansamblu de procese prin care cooluează medicamentul deosebim trei etape importante: farmaceutică (cedarea substanţei medicamentoase din forma medicamentoasă, dizolvarea şi difuziunea ei), farmacocinetică (absorbţia, distribuţia, metabolismul şi eliminarea substanţei medicamentoase) şi farmacodinamică (interacţunea substanţei medicamentoase cu receptorii, reacţia biologică şi efectul farmacoterapeutic) — (fig. 21).

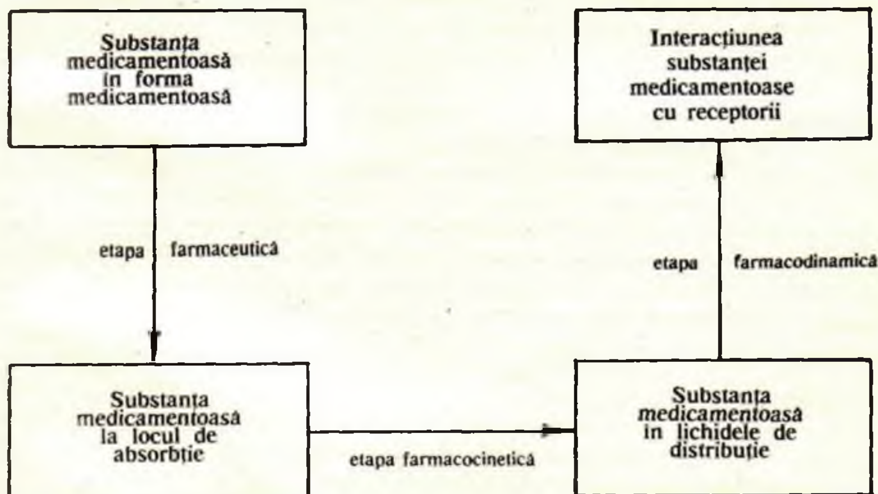


Fig. 21. Etapele evoluţiei medicamentului în organism

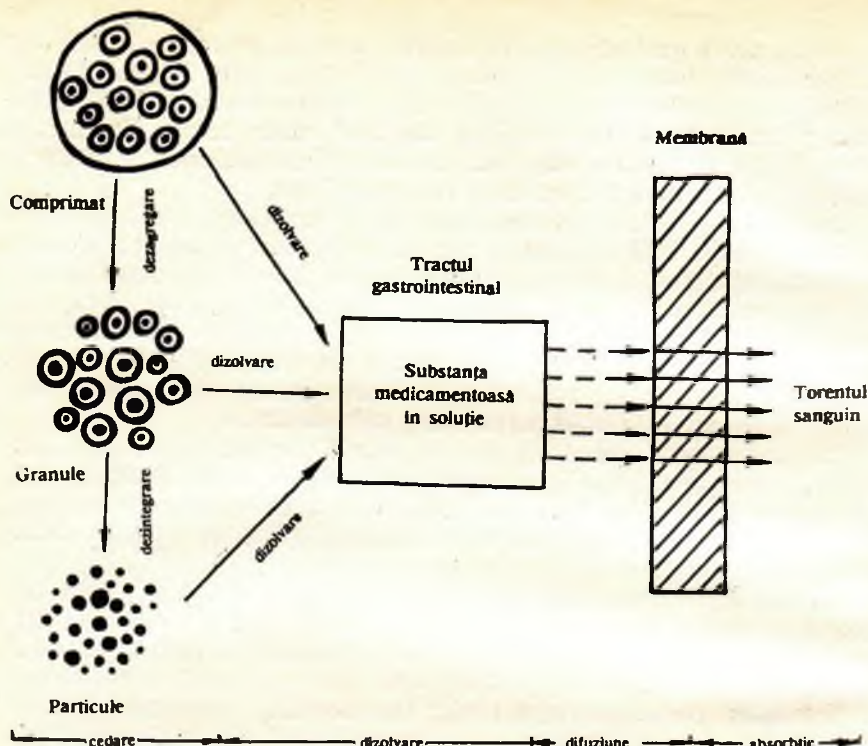


Fig. 22. Componentele etapei farmaceutice în administrarea orală a comprimatelor (după R. Dugal)

Etapa farmaceutică influențează în mare măsură funcționarea celorlalte două. La rîndul său, ea se distinge prin citeva componente (fig. 22): în lichidele tractului gastrointestinal procesul de absorbție începe numai după ce substanța medicamentoasă se dizolvă. Deci, procesele de dezintegrare, dezagregare și dizolvare ale unei forme medicamentoase solide administrate peroral prezintă faze limitrofe ale procesului de absorbție.

Intrucît procesul de dizolvare precedă procesul de absorbție atunci cînd viteza de dizolvare este o etapă limitrofă a procesului total de absorbție, orice factor care influențează viteza de dizolvare va influența de asemenea viteza de absorbție și, respectiv, apariția, intensitatea și durata reacției biologice. Relația matematică a procesului dizolvării a fost stabilită de Noyes—Whitney:

$$\frac{dC}{dt}=K\cdot S\cdot(C_s-C_t),$$

în care $\frac{dC}{dt}$ exprimă viteza de modificare a concentrației în timp; K — constanta; S — suprafața solidului care se dizolvă; C_s — con-

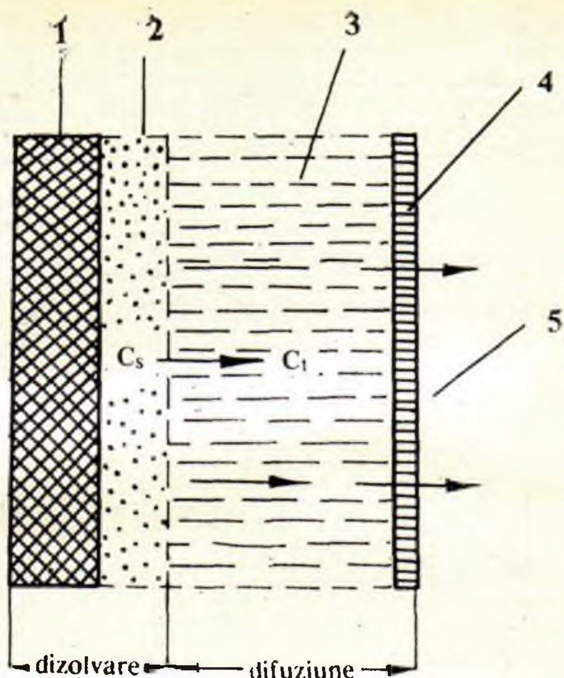


Fig. 23. Schema difuziunii de pe suprafaţa plană a unui solid ce se dizolvă (după K. Münzel):

1 — solid; 2 — strat de difuzie; 3 — conţinut gastrointestinal; 4 — perete intestinal; 5 — vas sanguin.

centraţia substanţei solide dizolvate în soluţia saturată a stratului de difuzie din jurul particulei ce se dizolvă; C_t — concentraţia substanţei în mediul de dizolvare la un moment dat, t.

Constanta K este egală cu raportul coeficientului de difuziune D al substanţei şi grosimea stratului de difuzie n: $K = \frac{D}{n}$. Termenul C_s—C_t din ecuaţie prezintă gradientul de concentraţie între stratul de difuzie, care înconjoară particula sub formă de peliculă staţionară de soluţie saturată, şi concentraţia substanţei în interiorul lichidului (fig. 23).

Viteza de dizolvare şi difuziunea substanţei medicamentoase vor fi în funcţie de aşa factori ca suprafaţa specifică — S (mărimea particulelor), solubilitatea de saturaţie —C_s (temperatura, pH, starea sării, mărimea particulelor, solvatarea, stările amorfă şi cristalină, umectarea), coeficientul de difuziune — D, (masa moleculară, temperatura, viscozitatea), grosimea stratului de difuzie — n (agitaţia, viteza de curgere), factorii tehnologici (în cazul comprimatelor: dezagregarea, substanţele auxiliare, forţa de compresiune, mărimea granulelor etc.).

Procesul de difuziune poate fi influenţat de aşa-numiţii factori fiziologici. O barieră serioasă pentru procesul de difuziune poate

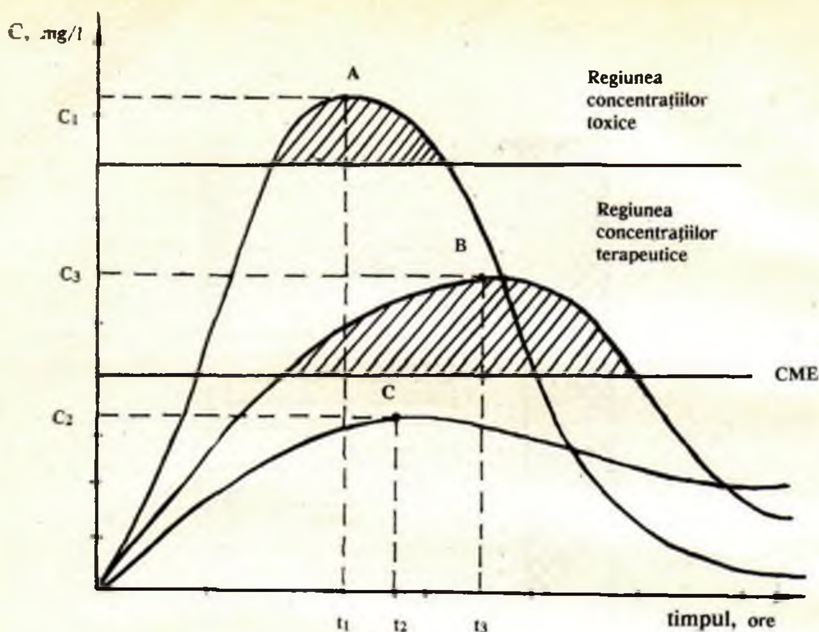


Fig. 24. Curbele hipotetice ale concentrațiilor sanguine ale substanței medicamentoase administrate în trei forme medicamentoase (A, B, C) conținînd aceeași doză: CME — concentrația minimă efectivă; $C_1...C_3$ concentrațiile sanguine; $t_1...t_3$— timpul concentrațiilor maxime

fi mucina — poliglucid ce protejează mucoasa intestinului de acțiunea distructivă a sucurilor gastrice și se poate forma cu multe substanțe medicamentoase compuși complecși, în majoritate insolubili, La fel, tripsina și pancreatina provoacă diacilarea multor substanțe organice, acizii biliari solubilizează multe substanțe mărindu-le solubilitatea și difuzia, fiind capabili de a forma și compuși insolubili.

Pentru a reacționa cu receptorii, substanța medicamentoasă trebuie să atingă un nivel de concentrație, numit concentrație minimă eficientă. Dacă concentrația sanguină a substanței va fi mai mică decît concentrația minimă eficientă, efectul terapeutic nu va avea loc, iar cînd concentrația sanguină o va depăși pe cea terapeutică, vor fi posibile efecte toxice.

Concentrația sanguină a substanței medicamentoase este unul dintre cei mai importanți parametri biofarmaceutici, scopul principal fiind menținerea în organism a concentrației sanguine terapeutice (fig. 24). Conform conceptului biofarmaceutic, va fi optimă forma medicamentoasă *B*, care asigură pe un anumit timp concentrația terapeutică eficientă fără a cauza efecte toxice.

La echilibrul de difuzie, concentrația substanței medicamentoase în diferite compartimente ale organismului este repartizată la egal.

Pentru a caracteriza substanța medicamentoasă a fost introdus termenul «volum aparent de distribuție» (V_d), care indică raportul dintre concentrația totală a substanței medicamentoase nemodificate în organism (C_t) și concentrația substanței în sînge (C_s):

$$V_d = \frac{C_t}{C_s}.$$

Schimbarea concentrației sanguine a substanței medicamentoase în funcție de timp depinde de constantele vitezelor de absorbție și eliminare, precum și de volumul aparent de distribuție.

Un alt parametru biofarmaceutic, timpul de înjumătățire biologică ($t_{1/2}$) a concentrației substanței medicamentoase, indică perioada de timp în care concentrația ei în organism se reduce grație metabolismului și excreției la jumătate:

$$t_{1/2} = \frac{0,693}{K_{el}}.$$

Timpul de înjumătățire biologică depinde de constanta de viteză a procesului de eliminare (K_{el}). Dacă considerăm că ultimul se caracterizează printr-o reacție de ordinul întîi (în aceleași intervale de timp se elimină cantități egale de substanță), atunci $t_{1/2}$ este unul dintre cei mai importanți parametri, care poate asigura concentrația sanguină eficientă evitînd efectul toxic. Deci, substanțele cu $t_{1/2}$ mare se vor administra cu o frecvență mai mică decît cele cu $t_{1/2}$ redus. Valoarea $t_{1/2}$ va depinde de doza administrată, metabolismul substanței, funcția rinichilor, starea fiziologică a organismului, vîrsta bolnavului și altele.

Substanțele medicamentoase pot avea valori foarte variate ale $t_{1/2}$; spre exemplu, valoarea acidului acetilsalicilic este 0,25 ore, ampicilinei — 0,9, streptomicinei — 2,4, clonidinei — 8, nitrazepamului — 31, fenobarbitalului — 90, digitoxinei — 164 ore.

Ansamblul procesului de absorbție și eliminare poate fi reprezentat grafic prin curbele de distribuție (concentrația în funcție de timp), care ne oferă posibilitatea de a determina diferiți parametri biofarmaceutici.

INFLUENȚA FACTORILOR FARMACEUTICI ASUPRA EFECTULUI FARMACOTERAPEUTIC AL SUBSTANȚEI MEDICAMENTOASE

Starea chimică a substanței medicamentoase

Dependent de originea chimică, substanțele medicamentoase pot fi sub formă de acid, bază, sare, eter, complex etc. De starea chimică a substanțelor depinde în mare măsură solubilitatea lor. Majoritatea substanțelor medicamentoase prezintă acizi slabi sau baze slabe, solubilitatea lor fiind în funcție de pH. Cunoașterea acestui fapt permite pronosticarea comportamentului substanțelor medicamentoase în diferite regiuni ale tractului gastrointestinal.

De obicei, cu creşterea pH-ului viteza de dizolvare a acizilor slabi creşte, iar a bazelor slabe scade. Viteza de dizolvare a acizilor slabi va fi deci minimă în stomac şi va creşte în regiunile alcaline ale tractului gastrointestinal, în timp ce viteza de dizolvare a bazelor slabe va fi optimă în stomac. Uneori, pentru a mări solubilitatea acizilor slabi în sucul gastric, se recurge la adăugarea substanţelor alcaline cu caracter de tampon, care va determina creşterea pH-ului în stratul de difuziune fără a modifica semnificativ pH-ul sucului gastric. Spre exemplu, pentru a mări solubilitatea în sucul gastric a acidului acetilsalicilic, în comprimat se adaugă un aditiv alcalin (magneziu oxid, aluminiu oxid).

Viteza de dizolvare a substanţei medicamentoase în organism depinde în mare măsură şi de caracterul sării. De obicei, sărurile alcaline ale acizilor slabi (natriu salicilat) se dizolvă mult mai repede decît acizii liberi corespunzători într-un mediu cu acelaşi pH. O sare formată dintr-o bază slabă şi un acid tare (novocaină clorhidrat) va disocia puternic acid în stomac, iar viteza de dizolvare în intestin va fi mărită comparativ cu baza (novocaina). Un exemplu ce demonstrează reliefat influenţa tipului sării asupra vitezei de absorbţie şi cantităţii de substanţă absorbită este fenoximetilpenicilina (penicilina *V*) şi sărurile sale (fig. 25).

Absorbţia substanţelor medicamentoase în tractul gastrointestinal depinde şi de gradul de ionizare, care indică raportul dintre forma disociată şi forma nedisociată a moleculei. Gradul de ionizare al unei substanţe medicamentoase este în funcţie de pKa-ul substanţei şi pH-ul mediului în care ea se dizolvă. Această depen-

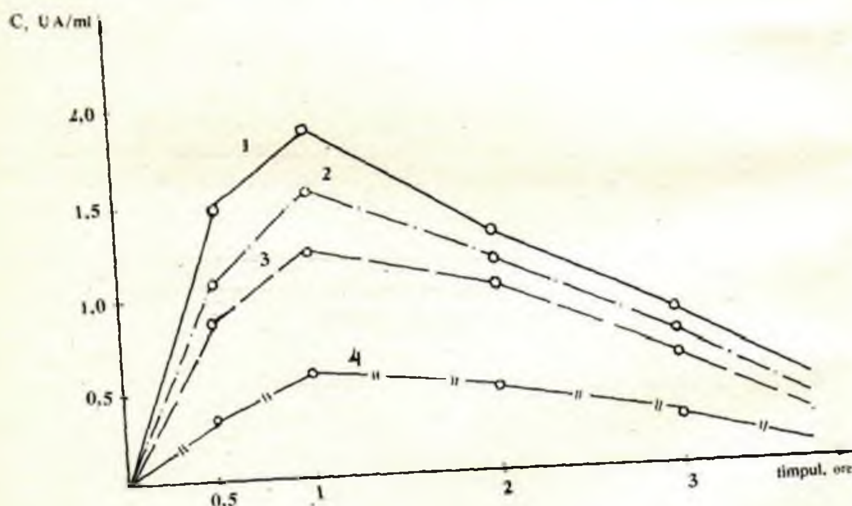


Fig. 25. Concentraţiile sangune după administrarea a 200 000 UA fenoximetilpenicilină:

1 — fenoximetilpenicilină-kaliu; *2* — fenoximetilpenicilină-calciu; *3* — fenoximetilpenicilină acidă; *4* — fenoximetilpenicilină-natriu (după I. G. Wagner)

dență este redată prin ecuațiile Henderson—Hasselbach:

$$pKa - pH = lg\frac{C_n}{C_i} \quad \text{(pentru acid slab);}$$

$$pKa - pH = lg\frac{C_i}{C_n} \quad \text{(pentru bază slabă),}$$

unde C_n este concentrația molară a substanței neionizate (nedisociate), C_i — concentrația molară a substanței ionizate (disociate), ambele fiind exprimate în *mol/l*.

Cînd pKa-ul substanței este egal cu pH-ul mediului, raportul dintre forma nedisociată și disociată este de 1:1 (50% neionizate și 50% ionizate). Acest lucru trebuie cunoscut, deoarece forma neionizată este mai bine solubilă în lipide și, respectiv, absorbită mai bine.

Acizii slabi se găsesc în mediul cu valoarea pH-ului scăzută într-o proporție predominantă a formei neionizate, deci vor fi ușor absorbiți în stomac, pe cînd bazele slabe vor fi absorbite mai greu. In mediul alcalin al intestinului bazele slabe se vor absorbi mai intens, deoarece va predomina forma nedisociată a lor (fig. 26).

Absorbția gastrointestinală a acizilor și bazelor slabe depinde și de solubilitatea formelor neionizate în lipide, caracterizată prin coeficientul de repartiție lipid/apă:

$$Kr = \frac{C_l}{C_a},$$

unde C_l exprimă cantitatea de substanță dizolvată în lipide, iar C_a — cantitatea de substanță dizolvată în apă.

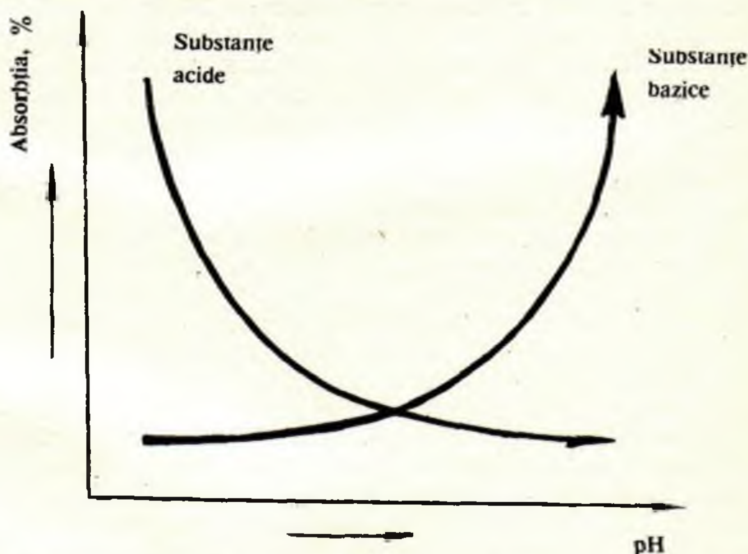


Fig. 26. Schema absorbției substanțelor medicamentoase în intestin

Cu cît este mai mare valoarea coeficientului de repartiție, cu atît este mai mare procentul de substanță absorbit. Spre exemplu, derivații barbiturici (barbitalul, fenobarbitalul și pentobarbitalul), avînd aproximativ aceleași constante de disociere posedă diferite procente de absorbție, lucrul acesta fiind explicat prin coeficienții diferiți de repartiție. Coeficientul de repartiție pentru barbital este 0,7, iar procentul absorbit 12, pentru fenobarbital, respectiv, 4, 8 și 20, pe cînd pentru pentobarbital —28,0 și 30%. Deci, prin modificarea structurală a moleculei pot fi obținute substanțe medicamentoase cu absorbție planificată. In acest scop, spre exemplu, a fost sintetizat esterul propionic al eritromicinei: administrarea orală a eritromicinei propionat creează concentrații sanguine de 2—4 ori mai mari comparativ cu eritromicina bază. Coeficientul de repartiție lipid/apă al propionatului este de 180 ori mai mare decît al bazei; în mediul sucului intestinal (pH=7—8) există mai multe forme neionizate ale esterului comparativ cu baza liberă.

Starea fizică a substanței medicamentoase

Dintre proprietățile fizice ale substanței medicamentoase, cele mai importante sînt: dimensiunea particulelor, starea amorfă, starea cristalină, polimorfismul. Mărimea eficace a suprafeței substanței solide care se dizolvă influențează esențial viteza de dizolvare a ei. Cu sporirea gradului de dispersie, crește considerabil energia superficială a substanței; în consecință, se majorează activitatea fizică și chimică a substanței, care, la rîndul său, mărește solubilitatea substanței, ceea ce influențează direct procesul de absorbție și efectul terapeutic. Ca exemplu poate servi acidul acetilsalicilic, la care, micșorînd mărimea particulelor de 30 de ori față de mărimea obișnuită, se observă creșterea dublă a efectului terapeutic. Administrarea dozelor echivalente de sulfazin micronizat, comparativ cu dozele avînd grad de dispersie obișnuit, duce la creșterea concentrației sanguine a substanței medicamentoase cu 40%. Micșorarea dimensiunii particulelor de griseofulvină de la 10 pînă la 2,6 μm permite reducerea dozei eficace cu 50%, asigurîndu-se o concentrație sanguină echivalentă.

Gradul de dispersie influențează în mare măsură și timpul de apariție a concentrației sanguine maxime. La administrarea dozelor echivalente de cloramfenicol cu grad de dispersie diferit (50, 200 și 800 μm) concentrația sanguină maximă a fost stabilită, respectiv, peste 1, 2 și 3 ore. Alteori, ca în cazul eritromicinei, micronizarea poate duce la reducerea efectului terapeutic ca urmare a intensificării procesului de distrucție hidrolitică a substanței medicamentoase și a micșorării stabilității ei în tractul gastrointestinal.

Mărirea gradului de dispersie poate duce și la creșterea toxicității ca rezultat al creșterii vitezei de absorbție și a intensității efectului farmacologic: s-a stabilit o toxicitate mărită de 1,7 ori a paracetamolului micronizat comparativ cu pulberea obișnuită.

Mărimea particulelor trebuie cercetată în special la pulberi, sus-

pensii, unguente, supozitoare, comprimate. Gama dimensiunilor particulelor trebuie să fie precizată pentru fiecare substanţă în parte, dependent de forma medicamentoasă şi de scopul terapeutic.

Substanţele medicamentoase pot exista atît în stare cristalină, cît şi în stare amorfă. Cele cristaline pot avea formă anhidră, sau cu incluziuni de molecule de apă de cristalizare, formele anhidre avînd o viteză de dizolvare mai mare (cafeina, teofilina).

În funcţie de condiţiile de perecristalizare şi caracterul solvenţilor, pot fi obţinute cristale cu formă geometrică diferită (polimorfism). Din punct de vedere chimic, polimorfii unei substanţe sînt identici, însă diferă după proprietăţile fizice: solubilitate, viteză de dizolvare, configuraţia şi dimensiunea cristalelor, punct de topire, densitate etc. Aceste deosebiri determină stabilitatea şi efectul terapeutic al substanţei medicamentoase (spre exemplu, cloramfenicolul stearat are două modificaţii polimorfe — amorfă şi cristalină — dintre care cea cristalină nu este practic absorbită în tractul gastrointestinal).

Insulina precipitată cu zinc clorid prezintă un complex insolubil, care poate fi în funcţie de pH amorf sau cristalin. În cazul necesităţii unei acţiuni rapide şi de scurtă durată, se recomandă folosirea zinc-insulinei amorfe, care se absoarbe destul de repede, pe cînd zinc-insulina cristalină este absorbită lent şi asigură o acţiune prolongată. La asocierea ambelor forme vom obţine în organism o absorbţie balansată.

Sub două modificaţii polimorfe există acidul acetilsalicilic: forma II este cu 50% mai solubilă decît forma I şi de 1,5 ori mai eficace (fig. 27).

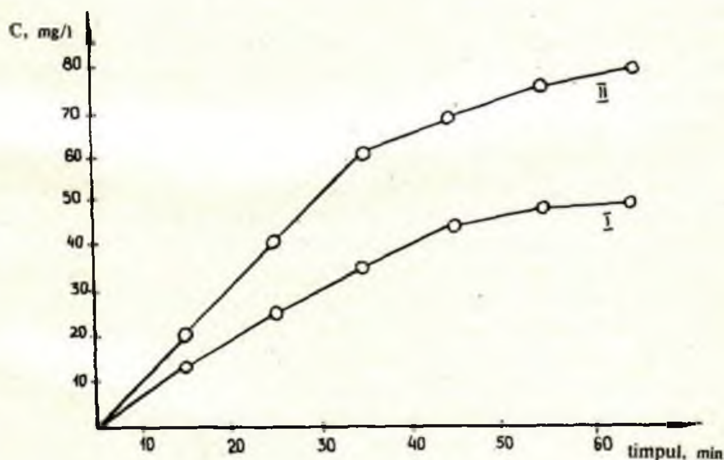


Fig. 27. Concentraţiile sanguine de salicilat după administrarea orală a acidului acetilsalicilic în două modificaţii polimorfe: I şi II (după R. Tawashi)

Modificațiile polimorfe pot fi stabile și metastabile. Formele metastabile posedă o viteză de dizolvare și o reacție chimică mai mare decît cele stabile, fiind mai active terapeutic, dar avînd și stabilitate mică. De obicei, formele metastabile tind să evolueze în forme stabile, care sînt mai puțin solubile, și, respectiv, mai puțin eficace. Iată de ce selectarea polimorfilor metastabili activi necesită o realizare tehnologică specială, care ar diminua termodinamica lor. In acest scop, se utilizează substanțe auxiliare corespunzătoare și se alege o formă medicamentoasă adecvată.

Substanțele auxiliare, natura și cantitatea lor

Majoritatea formelor medicamentoase sînt realizate folosind substanțe auxiliare — excipienți, solvenți, diluanți, agenți de dispersie, aglutinanți etc., dintre care cei mai răspîndiți în practica farmaceutică sînt compușii macromoleculari hidrofili, substanțele tensioactive și gliceridele sintetice cu caracter lipofil. Aceste substanțe se folosesc pe larg la prepararea suspensiilor, emulsiilor, soluțiilor, unguentelor, supozitoarelor, comprimatelor și erau considerate pînă nu demult componente biologic inerte. Conform concepției biofarmaceutice, însă, substanțele auxiliare nu pot fi absolut inerte fizico-chimic și biologic, întrucît modifică viteza de absorbție a medicamentului și stabilitatea lui. Spre exemplu, substanțele tensioactive pot influența considerabil biodisponibilitatea medicamentului, acționînd prin scăderea tensiunii superficiale în sistemele bifazice, formarea de complecși cu caracter liofil, modificarea permeabilității celulare, solubilizarea substanțelor nepolare etc.

In medicamentele transdermale, substanțele auxiliare determină gradul de penetrare al substanțelor active. Din punct de vedere biofarmaceutic, un interes deosebit la acest capitol prezintă dimexidul (dimetilsulfoxidul), care posedă proprietăți distincte, este un penetrant puternic prin piele al multor substanțe medicamentoase, mărește gradul de permeabilitate a membranelor celulare, sporind astfel efectul terapeutic. La concret, dimexidul este un bun penetrant pentru streptocidă, acid salicilic, butadionă, estradiol, heparină, antibiotice, hidrocortizonă, nitroglicerină etc., posedă proprietăți fiziologice puternice, acționează antiimflamator, antipiretic, bactericid, accelerează procesele de tratament al plăgilor deschise. Spre exemplu, la încorporarea în unguentul cu prednizolonă a 20% dimexid, acțiunea terapeutică crește în așa măsură încît doza de substanță medicamentoasă poate fi micșorată de 10 ori, fără a pierde eficacitatea; deci, poate fi obținut și un efect economic sporit.

O atenție deosebită se acordă corectorilor de gust, folosiți pe larg la prepararea formelor medicamentoase pediatrice (mixturi, suspensii, emulsii). Siropurile (de zahăr, zmeură, lemn-dulce, cireșe, vișine, portocale etc.) micșorează esențial absorbția substanțelor medicamentoase: spre exemplu, corecția gustului soluției 5% de calciu clorid cu amestec de corecție din sirop de coacăză (50%), acid citric (0,6%) și esență de zmeură (3 picături) duce la micșo-

rarea concentrației sanguine a calciului clorid cu 50%, comparativ cu soluția ce nu conține corector. Acest fapt va fi luat în considerație mai ales la administrarea antibioticelor și sulfamidelor.

Drept exemplu de substanță auxiliară ce prezintă interes biofarmaceutic poate servi colagenul — polimer biologic. Substituirea excipienților clasici, vaselinei și lanolinei, cu colagen permite micșorarea dozei principiilor active, toxicității substanțelor medicamentoase, păstrînd efectul lor terapeutic. Colagenul însuși posedă proprietăți de regenerare a țesuturilor organismului: în peliculele oftalmice cu dexametazonă preparate și destinate pentru determinarea purtătorului de gen al glaucomei conținutul substanței active s-a micșorat de 100 de ori față de testurile aplicate anterior.

Folosirea gentamicinei sulfat sub formă de pelicule intraoculare preparate cu colagen a substituit complet injecțiile subconjunctivale, care provoacă la supradozare tulburări vestibulare și afectarea toxică a rinichilor. Includerea colagenului în concentrație de 0,05% în soluția de trimecaină 1% pentru injecții sporește de 3 ori acțiunea anestetică a trimecainei comparativ cu soluția apoasă.

O argumentare biofarmaceutică deosebită se va acorda selectării substanțelor auxiliare la prepararea formelor medicamentoase în care conținutul lor poate alcătui pînă la 95% (unguente, supozitoare, comprimate). Experimental, este bine determinată dependența vitezei de absorbție a substanțelor medicamentoase administrate în supozitoare, în funcție de caracterul excipientului: dacă se urmărește o acțiune sistemică asupra organismului, se va alege un excipient în care substanța activă nu va fi solubilă și va fi, deci, încorporată în masa de supozitoare sub formă de suspensie. Trebuie evitat cazul de încorporare în excipienții lipofili a substanțelor medicamentoase hidrosolubile sub formă de emulsie tip A/U, deoarece ele vor fi cedate mai greu.

La selectarea excipienților se va ține cont de factorii principali ce influențează viteza de absorbție și cantitatea de substanță absorbită pe cale rectală: viscozitatea masei topite, capacitatea de adeziune față de mucoasă, timpul de topire, și coeficientul de partaj al substanței active între mucoasa rectală și excipient, ultimul fiind ales în fiecare caz individual. Cercetarea absorbției salicilamidei din supozitoare preparate cu unt de cacao, PEG-uri și gliceride semisintetice a constatat cele mai mari concentrații sanguine în supozitoarele cu PEG. Absorbția acidului acetilsalicilic este aproximativ egală atît din PEG, cît și din untul de cacao, iar ibuprofenul, practic insolubil în apă, este mai biodisponibil din supozitoarele preparate cu gliceride semisintetice de tipul *Witepsol*.

Utilizarea în calitate de diluanți a zaharozei, lactozei și calciului carbonat la prepararea comprimatelor cu dibazol și papaverină clorhidrat oferă posibilitatea de a obține efecte hipotensive diferite: în comprimatele cu calciu carbonat acest indice atinge 21% la papaverină clorhidrat și 19% la dibazol, pe cînd în cele cu zaharoză — respectiv 35% și 34%.

Substanțele auxiliare, starea și cantitatea lor prezintă factori

farmaceutici dintre cei mai însemnaţi, ce pot modifica esenţial efectul terapeutic al medicamentului; deci, şi argumentarea utilizării lor din punct de vedere biofarmaceutic este prerogativa farmacistului.

Forma medicamentoasă şi modul de administrare a ei

Medicamentul prezintă o formă materială a unităţii dialectice dintre substanţa medicamentoasă, substanţele auxiliare şi procedeele tehnologice corespunzătoare, interacţiunea cărora determină caracterul efectului terapeutic al formei medicamentoase, care se manifestă prin evaluarea disponibilităţii biologice a substanţei medicamentoase.

Alegerea tipului de formă medicamentoasă este în funcţie de esenţa bolii, natura şi proprietăţile fizico-chimice ale substanţei medicamentoase, modul de administrare determinat de primii factori, posibilităţile tehnologice de încorporare a substanţei medicamentoase într-o formă sau alta, sortimentul de substanţe auxiliare, farmacocinetica substanţei medicamentoase etc.

Biodisponibilitatea formei medicamentoase depinde în primul rînd de viteza cu care substanţa medicamentoasă este eliberată în lichidele biologice la locul de administrare. Formularea medicamentului este, deci, determinată de principiul de cedare a substanţei medicamentoase: imediat (asigură biodisponibilitate maximă) şi lent (manifestă biodisponibilitate cu retenţie). În primul caz se alege o formă termodinamic activă (soluţii apoase administrate oral şi injectabil, suspensii apoase, supozitoare cu acţiune sistemică etc.), iar în al doilea cedarea prolongată este controlată prin formulări speciale (comprimate acoperite cu filme, drajeuri, sisteme terapeutice etc.).

Concentraţia sanguină a substanţei medicamentoase nemodificate poate fi influenţată considerabil de calea de administrare. Substanţa medicamentoasă administrată oral este supusă semnificativ procesului de metabolizare la nivelul tractului gastrointestinal şi ficatului; pierderea unei fracţiuni însemnate din doza administrată este numită efect al primului pasaj hepatic şi intestinal. Medicamentele administrate transcutan, subcutan, intramuscular, sublingual, prin mucoasa bucală sau într-o venă periferică (femurală, cefalică sau juguală) intră direct în circulaţia venoasă periferică, în ţesuturi şi organe. Din doza administrată traversează ficatul în timpul primului pasaj mai puţin de 30% din substanţa medicamentoasă.

Un interes aparte pentru biofarmacie prezintă calea rectală de absorbţie a medicamentelor. Se consideră că rectul oferă trei căi de absorbţie: venoasă directă, limfatică şi venoasă indirectă prin ficat (fig. 28). Această dispoziţie anatomică explică faptul că substanţele medicamentoase din supozitor se absorb, în majoritatea lor, prin primele două căi, evitînd bariera hepatică, deoarece venele hemoroidale inferioare şi mijlocii transportează principiile active

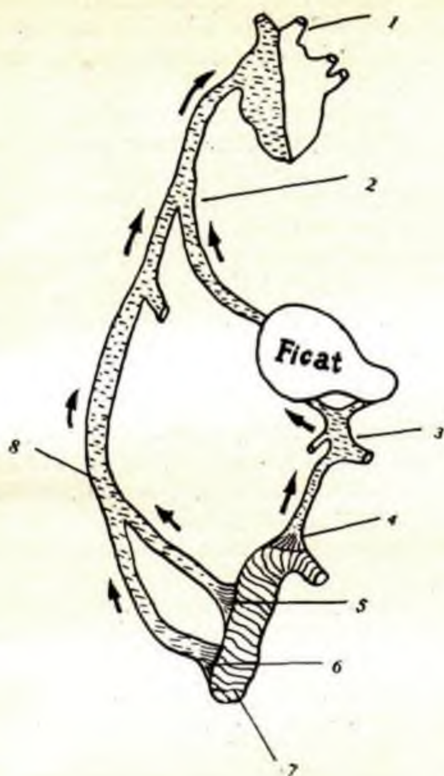


Fig. 28. Schema sistemului venos al rectului:
1 — vena cavă superioară; 2 — vena cavă inferioară; 3 — vena porta; 4— vene hemoroidale superioare; 5 — vene hemoroidale mijlocii; 6 — vene hemoroidale inferioare; 7 — rect; 8 — vena iliacă.

prin intermediul venei iliace nemijlocit în vena cavă inferioară. Iată de ce unele medicamente supuse metabolismului intens în ficat sînt mai active administrate rectal decît oral.

Există însă şi alte concepţii, care explică fenomenul de absorbţie a principiilor active şi de către venele hemoroidale superioare, vehiculîndu-le prin ficat. Căile de absorbţie din rect depind mai ales de localizarea supozitorului în ampula rectală. Concomitent, masa topită sau dizolvată a supozitorului se etalează, de obicei, pe o suprafaţă mai mare a mucoasei rectale, substanţa cedată putînd fi preluată de toate venele hemoroidale.

Nu se va exclude şi posibilitatea de absorbţie a unor substanţe medicamentoase prin intermediul vaselor limfatice ce irigă ampula rectală, de unde primele trec direct în circuitul sanguin general.

Pasajul hepatic nu poate fi evitat completamente, deoarece dacă substanţa medicamentoasă nu face primul pasaj, ea trece ulterior

în circuitul sanguin prin ficat. După administrarea perorală rezultă, de obicei, un pasaj de 100% prin ficat al substanței absorbite din tractul gastrointestinal, iar după administrarea rectală primul pasaj constituie pînă la 20%.

Dintre factorii ce influențează farmacocinetica absorbției principiilor active pe cale rectală vom menționa: localizarea supozitorului în ampula rectală; durata retenției supozitorului în rect; pH-ul lichidului rectal și pKa-ul principiului activ; concentrația substanței în lichidul rectal; modul de dispersare a principiului activ (dizolvat în excipient sau suspendat); natura excipientului, acțiunea agenților de promovare.

Dacă ne referim la formele medicamentoase perorale, biodisponibilitatea lor descrește în următoarea ordine: soluții>emulsii> suspensii>pulberi>capsule>comprimate≥comprimate acoperite cu filme≥drajeuri>forme cu cedare retard controlată.

S-a observat o deosebire în biodisponibilitate și la formele perorale solide. Spre exemplu, la administrarea spironolactonei (remediu diuretic) în aceleași doze sub formă de comprimate, capsule, drajeuri și granule, concentrația sanguină varia de la 0,06 pînă la 3,75 μg/l, indiferent de faptul că formele medicamentoase corespundeau exigențelor normative.

Biodisponibilitatea soluțiilor medicamentoase apoase este influențată mai ales de viscozitatea mediului de dispersie, acțiunea tensioactivilor, stabilitatea chimică, contaminarea microbiologică, posibilitatea formării de complecși. Soluțiile apoase asigură de obicei o absorbție rapidă a substanțelor medicamentoase pe care le conțin.

Viteza de absorbție în emulsiile farmaceutice este condiționată în primul rînd de coeficientul de partaj al substanței medicamentoase între faza uleioasă și lichidele biologice apoase, precum și de natura agentului de emulsionare.

În suspensiile farmaceutice faza dispersată o prezintă substanțele medicamentoase solide insolubile sau greu solubile în solvent. Factorii ce determină biodisponibilitatea suspensiilor sînt: forma și dimensiunile particulelor; natura agentului de dispersie; viscozitatea mediului de dispersie.

Ca vehicul, pentru multe substanțe medicamentoase sînt folosite pe larg capsulele operculate. Biodisponibilitatea lor depinde în acest caz de mărimea particulelor încorporate în capsulă, forma cristalină a lor, substanțele auxiliare folosite la granulare, starea de împachetare a particulelor în capsulă etc.

Printre cele mai răspîndite forme medicamentoase, dar și printre cele mai dificile din punct de vedere biofarmaceutic, se numără comprimatele. Dificultatea ține aici de procesul de comprimare, care reduce considerabil suprafața specifică a particulelor de substanțe ce contactează cu lichidele biologice la dizolvare. La general, operația propriu-zisă de presare este precedată de granularea uscată sau umedă — proces de transformare a particulelor pulberii substanței medicamentoase prin intermediul substanțelor auxiliare (di-

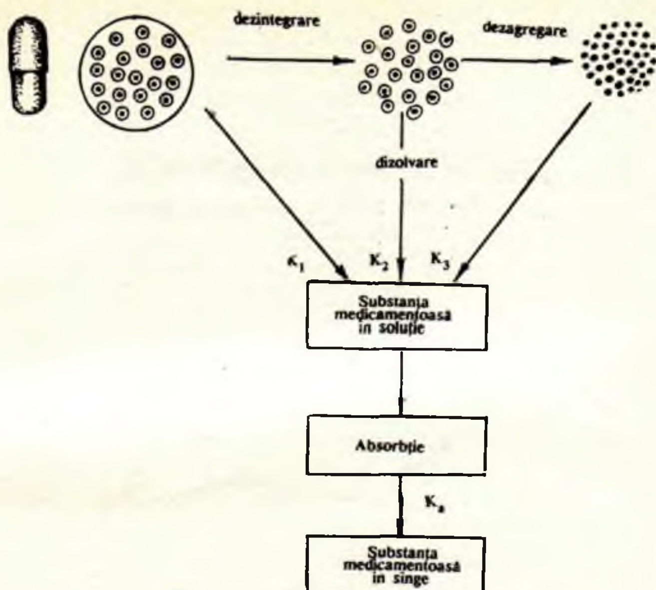


Fig. 29. Schema proceselor de dezintegrare-dezagregare-dizolvare a substanței medicamentoase din comprimat sau capsulă (după I. G. Wagner)

luanți, aglutinanți, dezagreganți) în granule, care se amestecă apoi cu lubrifianți și se supun comprimării.

Biodisponibilitatea substanței medicamentoase comprimate depinde de procesul invers comprimării, care are loc la contactul cu lichidele tractului gastrointestinal: pulbere⇄granule⇄comprimate. Absorbția în acest caz este în funcție de etapele de dezintegrare și dezagregare a comprimatului (fig. 29).

Valorile constantelor de viteză ale proceselor de dizolvare din comprimatul intact (K_1), din granule (K_2) și din pulberea substanței medicamentoase (K_3) descresc în ordinea: $K_3 > K_2 > K_1$. In cazul substanțelor greu solubile în apă procesele de dezintegrare și dezagregare vor controla viteza absorbției (K_a) a substanței medicamentoase. Factorii ce influențează biodisponibilitatea substanței medicamentoase din comprimate sînt: mărimea particulelor; forma cristalelor; substanțele auxiliare și posibilitatea interacțiunii lor cu substanțele medicamentoase; forța de compresie; umiditatea și temperatura la granulare; mărimea și forma comprimatelor etc.

Prezintă interes terapeutic absorbția substanțelor medicamentoase prin pielea intactă în sistemul circulator, cu scopul acțiunii sistemice. Această cale de administrare reduce la minimum variabilitatea efectului terapeutic, micșorează efectul primului pasaj și supradozarea în etapa inițială a tratamentului, permite aplicarea unor substanțe cu indici terapeutici limitați și cu perioadă de semi-

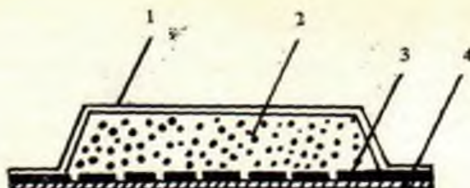


Fig. 30. Schema sistemului terapeutic transcutan (STT):
1 — folie protectoare; *2* — rezervor cu substanță medicamentoasă; *3* — membrană microporoasă (copolimer etilen/vinil acetat); *4* — bandă adezivă.

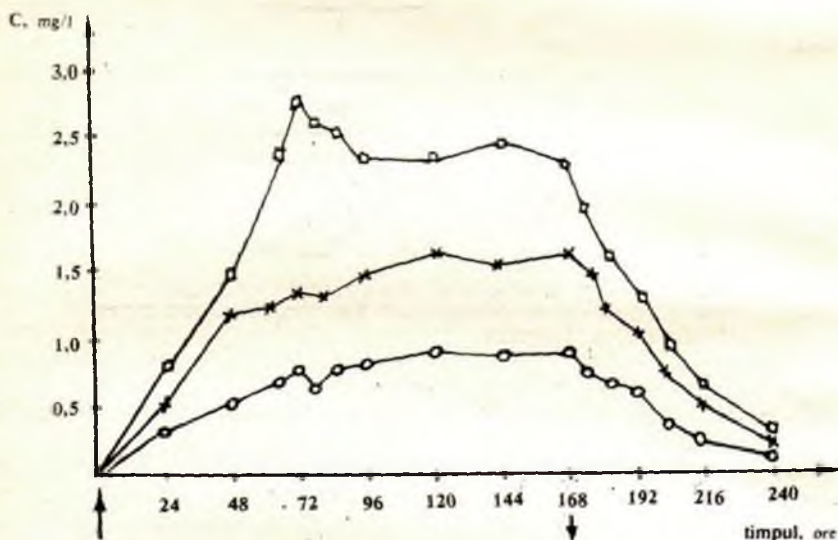


Fig. 31. Nivelele plasmatice ale clofelinei după aplicarea **STT Catapres** cu diferite suprafețe active ale sistemului; o — 3,5 cm²; × — 7,0 cm²; □ — 10,5 cm²; ↑ — aplicare; ↓ — îndepărtare

existență mică. Pielea, care prezintă de obicei o barieră împotriva diferitelor substanțe, poate absorbi în anumite condiții selectiv apa și multe substanțe medicamentoase. Căile principale de absorbție transcutană sînt următoarele: transepidermică (intercelulară și transcelulară); prin glandele sebacee; prin foliculii liloși și canalele sudoripare.

Absorbția substanței medicamentoase prin piele este influențată în mare parte de proprietățile ei (solubilitate, masa moleculară, starea de ionizare, coeficientul de partaj lipid/apă, concentrație, efectul cheratolic etc.), de difuzia din vehicul la suprafața pielii, gradul de penetrație (prezența substanțelor tensioactive), de condițiile fiziologice ale pielii, modul și durata aplicării remediului

etc. Formele transcutane pot prezenta pelicule sau microrezervoare adezive (fig. 30), asigurînd de obicei o cedare programată a substanţei medicamentoase. Spre exemplu, sistemul terapeutic transcutan (STT) cu conţinut de clofelină *Catapres TTS* aplicat pe piele asigură o absorbţie programată astfel, încît după 72 ore se stabileşte o concentraţie sanguină constantă timp de 7 zile, care după înlăturarea sistemului, în următoarele 3 zile, treptat scade, ceea ce permite un tratament favorabil al hipertensiunii moderate (fig. 31).

Absorbţia prin mucoasa orală poate fi pentru multe substanţe medicamentoase o alternativă a căilor parenterală şi rectală de administrare. Acest avantaj este determinat în primul rînd de viteza sporită a apariţiei nivelelor sanguine înalte: substanţa medicamentoasă evită acţiunea destructivă a sucurilor gastrice şi efectul primului pasaj hepatic şi intestinal, iar doza ei poate fi uşor verificată.

Formulările sînt comparativ mai ieftine, formele medicamentoase prezentînd de obicei în acest caz pelicule sau comprimate mucoadezive. Absorbţia are loc aici prin două moduri esenţiale: sublingual şi bucal, cînd substanţa medicamentoasă este plasată între mucoasele gingivală şi a obrazului sau localizată pe o anumită regiune a mucoasei. Astfel se administrează alcaloizii, barbituricele, steroizii, heterozidele cardiotonice, hormonii etc. şi nu se administrează substanţele medicamentoase cu acţiune iritantă şi cu gust neplăcut. Pentru a evita pierderile de substanţe în salivă, comprimatele pot fi acoperite cu un strat protector (fig. 32).

Substanţele acide sau bazice se absorb prin mucoasa orală datorită difuziei pasive în membrana lipidică, care depinde mai ales de coeficientul de partiţie lipid/apă.

Designul formei medicamentoase optime, precum şi modul de administrare sînt probleme de importanţă primordială a biofarmaciei. Utilizarea indometacinei, spre exemplu, ca un foarte activ antiinflamator, provoacă în comprimate sau capsule reacţii adverse: tulburări digestive, leziuni ale mucoasei gastrointestinale, sîngerări, dereglări ale sistemului nervos central (cefalee, ameţeli, stare convulsivă etc.). Aceste reacţii pot fi atenuate puţin prin micşorarea dozelor, iar administrarea rectală în supozitoare în aceleaşi doze evită complet dereglările gastrointestinale şi diminuează considerabil complicaţiile din partea sistemului nervos central.

Procedeele tehnologice de preparare a medicamentelor

Operaţiile tehnologice sînt folosite pe larg la prepararea medicamentelor, începînd cu sinteza substanţei medicamentoase şi terminînd cu produsul finit. Ele sînt în funcţie de diferiţi factori: felul formei medicamentoase; deosebirea esenţială a schemei tehnologice de comprimare de cea de înfiolare; nivelul teoretic şi tehnologic de producţie; asigurarea cu utilaj necesar; factura substanţelor auxiliare etc.

Graţie cercetărilor biofarmaceutice, poate fi stabilită destul de

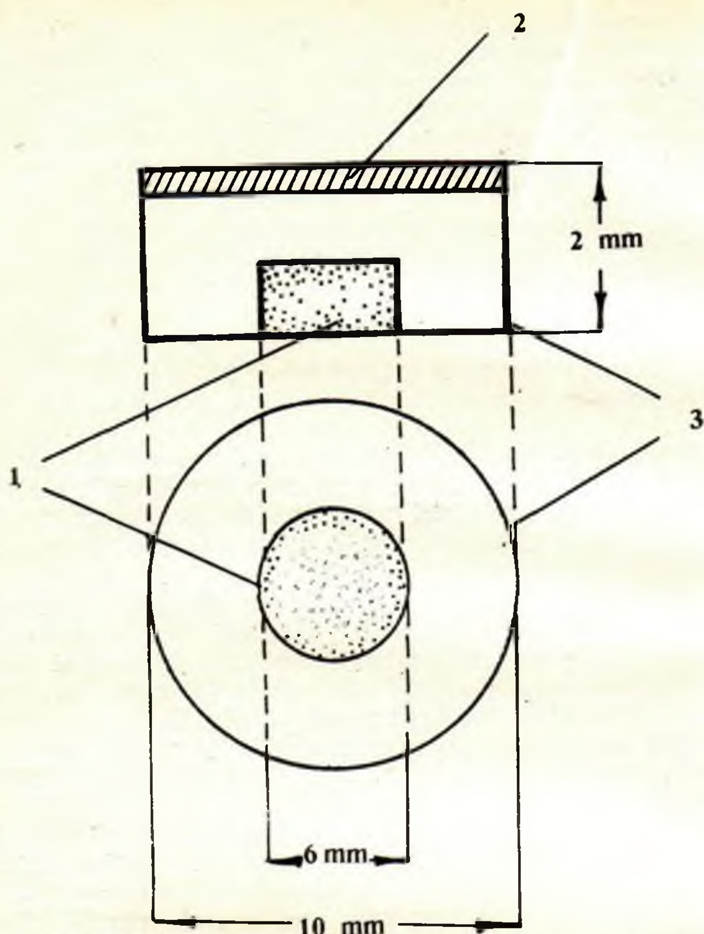


Fig. 32. Schema comprimatului mucoadeziv:
1 — discul adeziv cu substanța medicamentoasă; 2 — stratul protector; 3 — matrița cu componentul mucoadeziv

exact influența operațiilor tehnologice asupra efectului farmacoterapeutic al substanței medicamentoase. La prepararea comprimatelor, spre exemplu, fiecare operație tehnologică este diferențiată și bine determinată, mai ales granularea și comprimarea. Procedeul de granulare umedă este cel mai responsabil și poate influența esențial proprietățile fizico-mecanice ale comprimatului, stabilitatea chimică a principiilor active și substanțelor auxiliare, iar în fine — activitatea terapeutică a substanței medicamentoase.

Utilizarea diferitelor lichide de umectare și de aglutinare, amestecarea, contactul amestecului cu suprafețe metalice, schimbul de temperaturi în procesul de uscare etc. pot cauza transformări polimorfe ale substanței medicamentoase și modificări farmacocinetice ale ei. Spre exemplu, în funcție de agentul de granulare conți-

nutul alcaloizilor din rauvolfie scade cu 14% în lichid apos şi cu 8% în lichid alcoolic. Granularea umedă duce la pierderea completă a activităţii penicilinei, iar folosirea în calitate de agenţi de granulare a soluţiei de carboximetilceluloză provoacă micşorarea însemnată a activităţii terapeutice a neomicinei, aceasta datorîndu-se formării unui compus complex greu solubil. Acelaşi procedeu, aplicat la un compus format din analgină şi amidopirină, duce la cimentarea comprimatelor, ceea ce dificultează dezagregarea şi micşorează viteza de dizolvare a preparatului.

Procedeul de comprimare depinde nemijlocit de forţa de compresiune, mărimea căreia este selectată în funcţie de proprietăţile amestecului comprimat, cu scopul obţinerii unor comprimate avînd rezistenţă mecanică respectivă. De mărimea forţei de compresiune depinde caracterul de legătură al particulelor în comprimat, mărimea particulelor rezultate la dezagregarea comprimatului în tractul gastrointestinal, posibilitatea transformărilor polimorfice etc. În aceeaşi compoziţie, atît viteza de dizolvare cît şi cea de absorbţie depind în mare măsură de forţa de compresiune (acid salicilic, fenobarbital), tipul de granulare (natriu salicilat, analgină), tipul agentului de granulare (fenacetină, prednizolon) etc.

Disponibilitatea biologică şi metodele de determinare a ei

Pentru a efectua o farmacoterapie raţională, care ar putea asigura eficacitatea şi securitatea substanţei medicamentoase, este necesar un criteriu cert, capabil să prevadă activitatea terapeutică a medicamentului. Un astfel de criteriu este biodisponibilitatea, care poate răspunde la următoarele întrebări: ce parte din doza substanţei medicamentoase a fost absorbită? cu ce viteză se absoarbe substanţa? cît timp şi în ce concentraţie substanţa se află în circuitul sanguin? Ea poate fi determinată prin metodele farmacocinetică şi farmacodinamică: prima este bazată pe măsurările concentraţiilor sanguine ale substanţei medicamentoase în funcţie de timp sau ale vitezei de eliminare a acesteia din organism cu urina, iar a doua se reduce la masurările efectelor farmacodinamice sau ale reacţiilor biochimice la administrarea substanţei medicamentoase sau metaboliţilor ei. Cercetările biodisponibilităţii se efectuează prin experienţe paralele, în care forma medicamentoasă examinată se compară cu cea standard, ultima fiind cea mai disponibilă (substanţa medicamentoasă se ia în aceleaşi doze).

Biodisponibilitatea *(BD)* poate fi exprimată în procente, utilizînd următoarea relaţie:

$$BD\% = \frac{ASC_c}{ASC_s} \cdot 100,$$

unde ASC_c este aria de sub curba concentraţiei sanguine în timp a formei medicamentoase cercetate (testate); ASC_s — aria de sub curba concentraţiei sanguine în timp a formei medicamentoase standard (de referinţă).

În funcţie de forma medicamentoasă standard, deosebim biodis-

ponibilitate absolută şi relativă. Pentru determinarea biodisponibilităţii absolute, ca formă standard serveşte soluţia injectabilă intravenoasă, iar pentru determinarea celei relative — soluţia de uz intern (substanţă solubilă) sau suspensia substanţei micronizate (substanţă insolubilă) — în cazul formelor medicamentoase perorale, soluţia (suspensia) sub formă de microclismă — în cazul supozitoarelor.

ASC este un parametru ce reflectă mărimea şi viteza absorbţiei substanţei medicamentoase. În cazul cînd se administrează o doză unică a substanţei medicamentoase, iar eliminarea se exprimă printr-un proces de ordinul întîi, *ASC* este direct proporţională cu fracţiunea de substanţă medicamentoasă absorbită din doza administrată. Parametrul în discuţie poate fi determinat prin regula trapezoidală (fig. 33); toate *ASC* se împart în trapezi dreptliniari, înălţimea laturilor cărora corespunde concentraţiilor sanguine la timpul dat.

Se calculează *ASC* după următoarea relaţie:

$$ASC\ (mg/ml) \cdot oră = t \cdot \left(\frac{x_1 + x_6}{2} + x_2 + x_3 + x_4 + x_5 \right),$$

unde x_1, $x_2 ... x_6$ exprimă înălţimea laturilor trapezilor; *mg/ml, t* — timpul, *ore* (intervale egale). Raportul ASC-lor în procente exprimă biodisponibilitatea substanţei medicamentoase din forma cercetată.

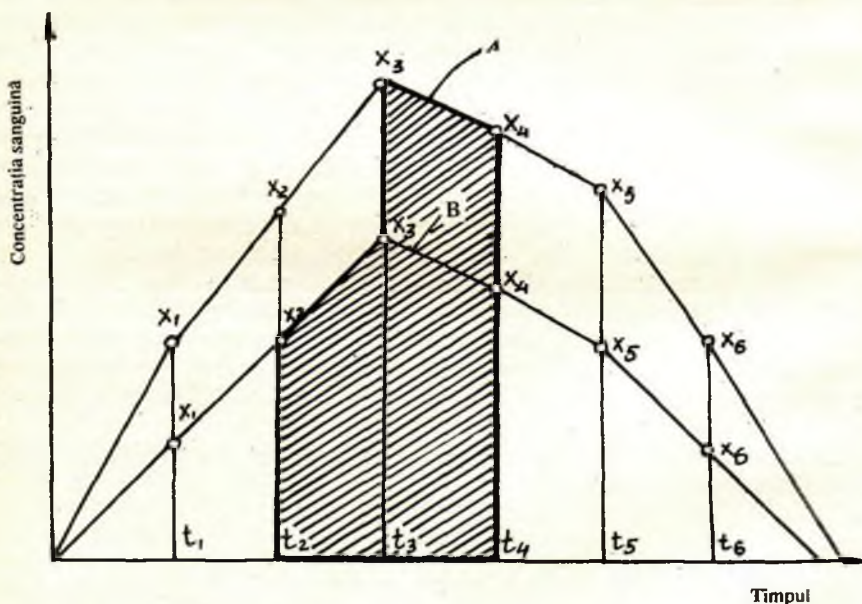


Fig. 33. Curbele concentraţiilor sanguine în timp ale substanţei medicamentoase, administrate în aceleaşi doze:
A — forma medicamentoasă de referinţă;
B — forma medicamentoasă cercetată

Biodisponibilitatea trebuie cercetată mai ales la formele medicamentoase cu conţinut de substanţe destinate tratamentului şi profilaxiei maladiilor serioase. Ea se caracterizează prin dependenţă esenţială dintre doză şi efectul farmacologic, indice terapeutic mic şi solubilitate dificilă în apă. Determinarea biodisponibilităţii este necesară şi la formele medicamentoase acoperite cu filme şi care au o acţiune prolongată, precum şi produse de diferite întreprinderi sau în tranşe diferite.

De regulă, biodisponibilitatea se cercetează la voluntari sănătoşi sau la bolnavi care utilizează medicamentul dat în tratament. Cercetările *in vivo,* desigur, nu pot fi utilizate pe larg, deoarece apar probleme de prelevare frecventă a probelor sanguine pentru dozare, precum şi chestiuni de echitate. Astfel, a fost propusă folosirea unui test de determinare a vitezei de dizolvare, justificat şi logic legat de caracteristicile absorbtive ale medicamentului, mai ales la administrare perorală.

La determinarea experimentală a vitezei de dizolvare sînt folosite diferite metode şi aparate (mai mult de 200 tipuri, cu diverse medii de dizolvare — apă, sol. 0,1 N HCl, sol. 0,1 N NaOH, soluţii-tampon, sucuri gastrointestinale sintetice etc.). Ele pot fi grupate conform procedeului utilizat la difuziune — prin convecţie naturală sau forţată a solvatului. În convecţia naturală, comprimatul contactează cu o porţiune de mediu de dizolvare nouă numai datorită diferenţei de densitate, iar în cea forţată, dependent de tehnica de agitare, există metode de determinare prin rotaţie, oscilaţie sau în-

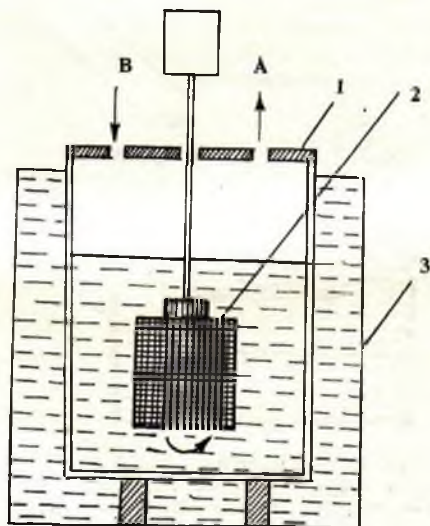


Fig. 34. Schema aparatului «coş rotativ»:
1 — pahar cu mediu de dizolvare; *2* — coş; *3* — baie-termostat; *A* — prelevarea probelor; *B* — restituirea volumului utilizat pentru analiză

vîrtire, cea mai răspîndită fiind metoda «coşului rotativ», oficializată de Farmacopeea de Stat. Esenţa acestei metode constă în următoarele: într-un pahar cu mediu de dizolvare, se roteşte cu viteză ce poate fi reglată un coş din fire de oţel, cu mărimea ochiurilor precizată, în care se introduce comprimatul (fig. 34).

Pentru formele medicamentoase moi (unguente, supozitoare) se aplică metoda de dializă prin membrana semiimpermeabilă, propusă de L. Krowczynski: un tub de sticlă se închide la un capăt cu membrana de dializă, iar în interiorul lui, pe membrană, se aplică proba de unguent sau supozitor, apoi tubul se fixează într-un pahar cu 50 ml soluţie de dializă, care se termostatează la temperatura 37±0,5°C (fig. 35). Probele se extrag din mediul de dizolvare la perioade de timp definite, se calculează parametrii disponibilităţii farmaceutice ale unguentului sau supozitorului — constanta vitezei de dizolvare (K_d) şi timpul necesar pentru ca 50% din cantitatea substanţei medicamentoase din formularea respectivă să fie cedată soluţiei (t_{50}%).

Modificările în viteza de dizolvare a substanţei medicamentoase pot indica schimbări eventuale şi în biodisponibilitatea substanţei medicamentoase. Astfel, metodele *in vitro* pot servi ca screening pentru cercetările preventive privind biodisponibilitatea, mai ales în cazul unui grad înalt de corelare a datelor cantitative ale dizolvării cu absorbţia *in vivo.*

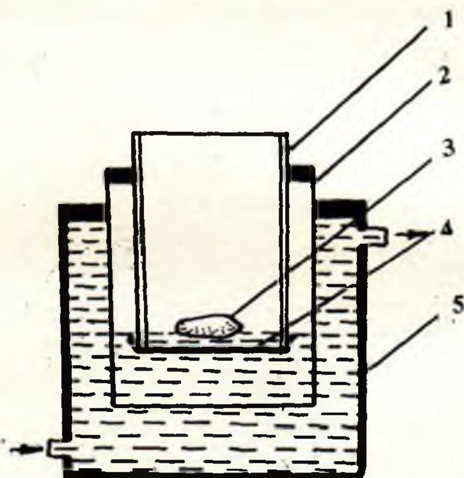


Fig. 35. Schema aparatului de dializă prin membrană:
1 — tub de sticlă; 2 — pahar pentru dializă cu mediu de dizolvare; 3 — supozitor; 4 — membrană semipermeabilă; 5 — baie-termostat.

PARTEA II. TEHNOLOGIA FORMELOR MEDICAMENTOASE

CAPITOLUL 7. FORME MEDICAMENTOASE SOLIDE

PULBERILE (PULVERES)

Ca forme medicamentoase solide pulverulente pentru uz intern, extern sau injectabil (după dizolvare în solvent corespunzător), pulberile prezintă din punct de vedere dispersiologic sisteme multilateral disperse libere fără mediu de dispersie (sau în stare gazoasă) şi sînt alcătuite din particule cu grad de mărunţire şi forme diferite. La general, ele se caracterizează prin proprietăţi determinate de mai mulţi factori, printre care: dimensiunea, forma şi suprafaţa specifică; absorbţia superficială şi formele electrice; solubilitatea, delicvescenţa, efluorescenţa; reologia şi relaţia dintre mărimea particulelor şi efectul terapeutic; viteza de absorbţie.

Structura, forma şi mărimea particulelor sînt proprietăţi fundamentale ce determină procedeele de preparare şi calitatea pulberilor. Starea fizică a pulberilor este condiţionată de originea substanţelor din care provin primele: spre exemplu, substanţele cristaline au o structură regulată cu molecule dispuse în reţea spaţială definită, iar cele amorfe se caracterizează prin molecule plasate neregulat, similar lichidelor, producînd la pulverizare particule neregulate.

Considerînd forma particulelor drept raport dintre lungime (L), lăţime (l) şi grosime (g), distingem trei grupuri de pulberi: $L \gg l, g$ — fibroase, aciculare: $L, l \ll g$ — cu particule plate, lamele, discuri; $L \approx l \approx g$ — particule sferice, poliedrice, rar întîlnite în tehnologia acestor forme medicamentoase. Una dintre dimensiuni este întotdeauna mai mică decît celelalte; iar diametrul mediu (D_m) poate fi calculat prin ecuaţia:

$$D_m = \sqrt[3]{L \cdot l \cdot g}.$$

Mărimea particulelor solide variază de la o pulbere la alta, în funcţie de caracteristicile fiecărei substanţe şi modul de pulverizare — de la particule foarte fine, coloidale (1—20 μ) pînă la micro- sau macroscopice (0,5 mm).

Calitatea sistemului dispers al pulberilor compuse depinde de natura şi mărimea particulelor dispersate, de eventuala interacţiune cu mediul de dispersie. Fiecare particulă posedă un cîmp de energie, în stare să atragă şi să absoarbă moleculele diferitelor gaze şi vapori, acoperindu-se cu un strat pelicular. Această energie

superficială poate fi de origine fizică (adsorbţie Van der Waals) sau chimică (hemosorbţie).

Parte din pulberi posedă sarcină electrică, electricitate statică sau magnetică acumulată pe parcursul pulverizării substanţelor, care influenţează modul de omogenizare a pulberilor compuse.

Pulberile cristaline se dizolvă, cu unele excepţii, mai uşor decît cele amorfe, procesul fiind facilitat datorită suprafeţei mari de contact dintre pulbere şi solvent.

Substanţele higroscopice şi delicvescente absorb apa din mediul ambiant, delicvescenţa fiind o proprietate a unor pulberi de a absorbi umiditatea din atmosferă prin sistemele capilare închise din particulele substanţelor sau porii lor. In funcţie de cantitatea de apă absorbită, substanţa solidă se înmoaie sau se dizolvă în apa absorbită, procesul antrenînd transformări de origine fizică sau chimică. Astfel de substanţe nu pot fi prelucrate sub formă de pulberi (calciu clorid).

Un fenomen opus delicvescenţei este eflorescenţa, remarcată la unele substanţe cu apă de cristalizare, cînd acestea pierd parţial sau integral apa de cristalizare dacă tensiunea de vapori de pe suprafaţa cristalelor este mai mare decît tensiunea aerului ambiant; fenomenul poate să se producă atît la temperatura camerei, cît şi la încălzire. Din categoria substanţelor eflorescente fac parte natriul carbonat, cafeina, acidul citric, aluminiul sulfat, codeina fosfat, morfina clorhidrat etc., ele impunînd cerinţele de a fi păstrate în condiţii de evitare a procesului descris.

Vom menţiona şi faptul că uneori umiditatea atmosferică poate provoca în pulberi transformări de natură chimică. Spre exemplu, acidul acetilsalicilic în prezenţa apei descompune treptat şi pune în libertate acizii salicilic şi acetic, ca urmare a hidrolizei. Dintre substanţele care absorb umezeala din aer pot fi enumerate natriul bromid, natriul iodid, calciul clorid, barbitalul-natriu, pepsina, extractele uscate, dimedrolul, dibazolul etc.

Deseori, acţiunea terapeutică a substanţelor medicamentoase este determinată de mărimea particulelor, suprafaţa şi numărul cărora se supune reglării prin pulverizare. Administrarea unui medicament sub formă de pulbere permite extinderea contactului între el şi biolichide, ceea ce face să crească puterea de absorbţie şi, ca urmare,— acţiunea farmacodinamică.

Scopul terapeutic scontat şi modul de administrare determină selectarea gradului de fineţe a sistemului dispers. De exemplu în cavităţile naturale ale organismului se administrează pulberi extrem de fine (pînă la mărimi coloidale), iar pentru plăgile deschise, în cosmetică se aplică pulberi foarte fine sau extrem de fine (pudre), capabile să absoarbă umiditatea şi grăsimile.

Pulberile ocupă în prescripţiile extemporale circa 15—20%, faptul fiind datorat unor avantaje în comparaţie cu formele medicamentoase lichide. Primele sînt bine portative, simple la preparare, mai comode la transportare şi păstrare, mai stabile. Sub formă de pulberi pot fi prescrise diverse combinaţii de substanţe medicamen-

toase, mai ales cu cele noi, pentru care nu sînt reglementate normative tehnologice de producere în condiții industriale. Se dă preferință pulberilor și la administrarea pentru copii, în loc de comprimate sau drajeuri, greu de înghițit.

Concomitent, medicamentele sub formă de pulberi nu sînt lipsite de dezavantaje: ele acționează, de regulă, mult mai lent decît formele lichide; în administrarea unor substanțe medicamentoase sub formă de pulberi e posibilă iritarea mucoaselor; unele substanțe în pulberi sînt instabile la păstrare, pot absorbi umiditatea din atmosferă (dimedrolul, dibazolul, extractele uscate etc.), pierde parțial sau integral apa de cristalizare (atropina sulfat, glucoza, calciul gluconat, magneziul sulfat, sulfacilul-natriu etc.), absorb bioxidul de carbon din atmosferă (barbitalul-natriu, magneziul oxid, eufilina etc.).

În tehnologia medicamentelor, pulberile farmaceutice se clasifică pe baza diferitelor criterii: modul de administrare, compoziția, caracterul de dozare, gradul de finețe. Conform modului de administrare, deosebim pulberi pentru uz intern *(pulvis ad uzum internum)* și extern *(pulvis ad uzum externum)*.

Pulberile pentru uz intern prezintă cel mai mare grup de pulberi preparate în farmacie conform rețetelor extemporale și eliberate în cele mai diverse doze (masa unei pulberi poate varia, spre exemplu, de la 0,1 g pînă la 1,0 g; media — 0,2—0,5 g).

Pulberile pentru uz extern se grupează dependent de modul și locul de aplicare. Pudrele de presărat *(pulvis adspergendi, pulvis conspergendi)* sînt constituite din una sau mai multe substanțe medicamentoase (antiseptice, antibiotice, antiinfecțioase) cu substanțe auxiliare și se aplică pe piele (la sugari), mucoase sau țesuturile lezate.

Mai există pulberi pentru insuflare *(pulvis insufflatorii)* în cavitățile corpului (nas, urechi, vagin, cavitatea nasofaringiană etc.); oftalmice *(pulvis ophtalmici;* se prepară în condiții aseptice și în caz de necesitate se sterilizează; mărimea particulelor nu trebuie să depășească 0,1 mm); pulberi folosite la prepararea soluțiilor pentru spălături, comprese, gargare etc. (prezintă produse semifinite din substanțe medicamentoase solubile în apă, cu ajutorul cărora bolnavul poate prepara în condiții casnice diferite soluții). Ultimele nu se pulverizează, iar cele pentru aplicare pe plăgi și pe pielea sugarilor se prepară în condiții aseptice; mărimea particulelor nu trebuie să depășească la ele 0,1 mm.

Pulberile pentru uz extern se livrează din farmacie în cantități de la 5,0 pînă la 200,0 g.

După compoziție, deosebim: pulberi simple *(pulvis simplices),* constituite dintr-un singur ingredient, și compuse *(pulvis composita),* alcătuite din două sau mai multe substanțe medicamentoase și eliberate din farmacii numai după mărunțire și amestecare minuțioasă.

Conform caracterului de dozare, pulberile se împart în nedivizate și divizate, adică împărțite în doze bine determinate. In pulbe-

rile nedivizate *(pulvis indivisi)* toată cantitatea se prescrie şi se eliberează într-o singură doză (în vrac), dozarea fiind făcută de bolnav la domiciliu.

E x e m p l i c a u s a: Rp.: *Ephedrini hydrochloridi 0,2*
Norsulfazoli
Streptocidi
Sulfadimezini aa 1,0
Benzylpenicillini-natrii 200 000 UA
M. D. S. *Extern, de aspirat în nas.*

În pulberile divizate *(pulvis divisi)* fiecare doză se eliberează după indicaţiile din reţetă, în ambalaj aparte: astfel poate fi efectuată o dozare precisă a substanţelor medicamentoase. Conform unei reţete, din farmacie pot fi eliberate 6—30 doze de pulberi divizate.

E x e m p l i c a u s a.: Rp.: *Dibazoli*
Papaverini hydrochloridi aa 0,02
Sacchari 0,25
M. f. pulvis
D. t. d. N 10
S. *Intern, cîte o pulbere de 3 ori/zi.*

Pulberile divizate pot fi prescrise de medic în două moduri:

1) în reţetă se indică cantităţile de substanţe medicamentoase pentru fiecare doză în parte;

E x e m p l i c a u s a. Rp.: *Phenobarbitali 0,02*
Coffeini et natrii benzoatis 0,06
Antipyrini 0,2
M. f. pulvis
D. t. d. N 10
S. *Intern, cîte o pulbere de 3 ori/zi.*

2) se prescriu cantităţile integrale de substanţe medicamentoase şi numărul de doze egale în care trebuie divizat amestecul;

E x e m p l i c a u s a: Rp.: *Phenobarbitali 0,2*
Coffeini et natrii benzoatis 0,6
Antipyrini 2,0
M. f. pulvis
Div. in p. aeq. N 10
S. *Intern, cîte o pulbere de 3 ori/zi.*

Conform gradului de fineţe, distingem pulberi coloidale *(pulvis impalpabilis)*, foarte fine *(pulvis subtilissimus)*, fine *(pulvis subtilis)*, groscioare *(pulvis grossus)*.

Calitatea şi procedeele de preparare a pulberilor sînt reglementate de monografia de generalităţi din Farmacopeea de Stat, *Pulberi*. Ele trebuie să corespundă anumitor cerinţe şi să fie dozate exact.

Farmacopeea admite următoarele variaţii de la masă a pulberilor: pînă la 0,1 g±15%; de la 0,1 g pînă la 0,3 g±10%; 0,3—0,5 g±5%; 0,5—1,0±4%; peste 1,0 g±3%.

Pulberile trebuie să posede proprietăţi reologice suficiente, care se caracterizează prin factorul de curgere, ultimul influenţînd

dozarea exactă a formelor medicamentoase finite cu dispozitivele.

Incorporarea în pulberile compuse a ingredientelor lichide (tincturi, extracte fluide, uleiuri eterice) nu trebuie să schimbe fluiditatea lor.

E necesar ca pulberile să fie stabile la conservare (să nu umecteze, să-și păstreze culoarea etc.) și omogene.

Prepararea pulberilor

Procesul în cauză include cîteva operații tehnologice: pregătitoare (uscare, pulverizare, cernere) și preparatoare (amestecare, dozare, ambalare). Executarea lor e determinată de prescrierea din rețetă și proprietățile substanțelor medicamentoase, întrucît ultimele trebuie să corespundă, pentru a putea fi pulverizate, cerințelor din monografiile respective ale Farmacopeii de Stat și să poată fi uscate la 40—50°C. In farmacie, aceste substanțe sînt recepționate de obicei uscate, cele higroscopice fiind uscate suplimentar la aceeași temperatură, iar cele termolabile — în exicatoare cu calciu oxid. Etapa de uscare, însă, la prepararea pulberilor în condiții de farmacie deseori lipsește.

Pulverizarea *(Pulverizatio)*. Prin operația în cauză substanțele medicamentoase solide sînt transformate în particule de dimensiuni standardizate; ca rezultat se obține un produs denumit pulbere. Se efectuează pulverizarea prin aplicarea unei energii mecanice de strivire, lovire, frecare etc., care acționează asupra forțelor de coeziune ale particulelor produsului de pulverizat. Forțele acționante și cantitatea de energie consumată sînt cu atît mai mari cu cît sînt mai pronunțate rezistența și elasticitatea produsului și cu cît este mai fin gradul de mărunțire.

Scopul pulverizării este mărirea considerabilă a suprafeței externe totale a substanțelor solide, asigurarea manipulării și omogenizării mai ușoare ale pulberilor compuse. Gradul de mărunțire *(n)* se calculează prin raportul dintre dimensiunea medie inițială *(D)* a produsului înainte de pulverizare și dimensiunea medie *(d)* la finele operației:

$$n = \frac{D}{d}.$$

Terapeutic, gradul de mărunțire are o importanță esențială: cu cît pulberea e mai fină, cu atît e mai mare suprafața sumară a ei și cu atît mai repede și mai energic își manifestă ea acțiunea în administrarea internă. Astfel, la mărirea gradului de mărunțire a acidului acetilsalicilic de 30 de ori față de mărimea particulelor inițiale, activitatea terapeutică se dublează. La eritromicină se observă un efect invers: fiind pulverizată fin, ea se elimină repede din organism, iar efectul terapeutic scade. La unele substanțe, concomitent cu mărirea gradului de mărunțire se accentuează efectul toxic.

O dată cu mărirea numărului de particule crește suprafața lor

specifică:

$$\varepsilon=\frac{S}{V},$$

unde ε prezintă suprafața specifică, m^2/m^3; S — suprafața sumară a particulelor, m^2; V — volumul total, m^3.

Concomitent cu creșterea suprafeței specifice a particulelor, se mărește energia superficială liberă, care, conform legii a doua a termodinamicii, tinde totdeauna spre minimum ($E_s \to min$):

$$E_s=S\cdot\sigma,$$

unde E_s exprimă energia superficială liberă a particulelor, J; S — suprafața liberă a particulelor, m^2; σ — tensiunea superficială a substanței medicamentoase, N/m.

Micșorarea energiei superficiale libere a particulelor poate avea loc în urma:

adsorbției din atmosferă a umidității gazelor (E_s se micșorează pe contul scăderii σ);

adsorbției particulelor pe pereții mojarului și calotei pistilului (E_s se micșorează o dată cu micșorarea S, de aceea la pulverizare, pentru a evita pierderile de substanța medicamentoasă prescrisă în cantități mici, în primul rînd se triturează în mojar zahărul sau substanța medicamentoasă prescrisă în cantități mai mari, pentru a acoperi porii mojarului);

formării agregatelor de particule (E_s se micșorează pe contul micșorării S).

La pulverizare poate să apară un *moment critic,* cînd în aceeași unitate de timp cantitățile de particule fine și aglomerate în agregate se egalează, iar pulverizarea de mai departe nu mai are sens *(non sens).* In acest caz, pentru a atinge o pulverizare mai fină, se folosesc substanțe lichide tensioactive, care saturează energia superficială liberă a particulelor, scăzînd tensiunea superficială a substanței (σ) fără a micșora suprafața liberă a particulelor (S). Ca rezultat, energia superficială liberă (E_s) tinde pe contul micșorării tensiunii superficiale (σ) spre minimum, iar numărul de particule crește. Substanțele lichide pătrund în microfisurile particulelor și formează pe suprafața lor pelicule solvatate, care manifestă acțiunea «despicării de pană» *(efectul Rebinder),* contribuind astfel la pulverizarea fină a substanțelor medicamentoase (fig. 36). In calitate de substanțe lichide, la pulverizarea substanțelor greu triturabile se folosesc etanolul sau eterul, care pe parcursul procesului se evaporă.

Alegerea metodei de pulverizare depinde de natura substanței și gradul de finețe a pulberii ce trebuie preparată. Mărunțirea și pulverizarea se fac prin diferite procedee mecanice (fig. 37). Mai frecvent se folosește o îmbinare a cîtorva procedee: presare și strivire (săruri cristaline, corpuri amorfe sub formă de bulgări), tăiere și forfecare (materiale vegetale), triturare (substanțe fragile).

Operația cea mai des întîlnită în practica de receptură este

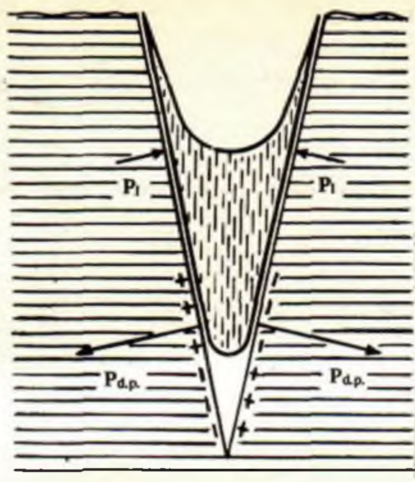


Fig. 36. Schema acțiunii «despicării de pană» a lichidelor:
P — presiunea Laplace; $P_{d,p}$ — presiunea «depășirii de pană»

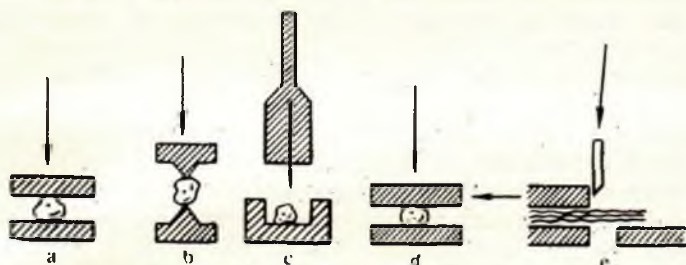
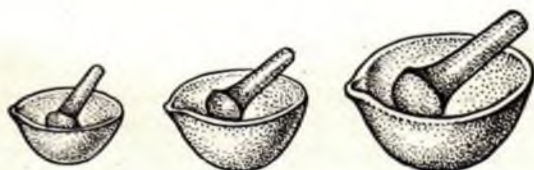


Fig. 37. Procedeele principale de mărunțire și pulverizare:
a — presare; *b* — despicare; *c* — lovire (pisare); *d* — triturare; *e* — tăiere (forfecare)


Fig. 38. Mojare din porțelan de diferite mărimi cu pistile

pulverizarea la mojar: se folosesc mojare *(mortaria)* cu pistile *(pestilla)* de diferite forme și mărimi. Mojarul prezintă un recipient în formă de cupă cu pereți groși, uneori cu baza aplatisată; pistilul este cilindric, unul dintre capete avînd o terminație rotunjită (calotă). Mojarele sînt de obicei confecționate din porțelan, însă există și mojare de agat, sticlă, fier, bronz, marmură, folosite în funcție de originea substanței de pulverizat (fig. 38).

Tabelul 10

Caracteristicile mojarelor farmaceutice

Nr. mojarului	Diametrul, mm	Suprafaţa de lucru, cm^2	Coeficientul	Volumul de lucru, cm^3	Timpul de pulverizare, s	Incărcătura maximă, g	Incărcătură minimă, g
1	50	45	1	20	60	1,0	0,5
2	75	90	2	80	90	4,0	1,5
3	86	90	2	80	90	4,0	1,5
4	110	135	3	160	120	8,0	3,0
5	140	225	5	320	150	16,0	6,0
6	184	450	10	960	210	48,0	18,0
7	243	765	17	2240	300	112,0	42,0

Pentru mărunţirea, pulverizarea şi amestecarea pulberilor se folosesc mai ales mojare de porţelan, de diferite mărimi (tab. 10). E necesar ca suprafaţa internă a mojarelor de porţelan şi calota pistilului să nu fie acoperite cu email, pentru ca pistilul să nu alunece, iar suprafaţa calotei pistilului trebuie să contacteze cît mai bine cu cea a mojarului.

Pulverizarea la mojar impune respectarea anumitor indicaţii generale şi luarea în lucru a unei cantităţi potrivite de substanţă medicamentoasă (cel mult 20—25% din volumul mojarului), astfel ca loviturile pistilului să fie cît mai eficace. Pe parcursul procesului, mojarul se ţine cu mîna sau se fixează pe masă cu ajutorul unui suport, iar pentru a evita oboseala rapidă, pistilul se roteşte cu mîna — fără a antrena articulaţiile cotului şi umărului, efectuînd mişcări de spirală şi apăsînd uniform pistilul pe fundul şi pereţii mojarului, evitîndu-se mişcările bruşte.

Substanţele toxice ce irită mucoasele se pulverizează în mojare cu capace. Dacă, totuşi, se foloseşte un mojar obişnuit, ultimul se acoperă cu o foaie de hîrtie; gura şi nasul farmacistului se protejează cu o mască de tifon, iar ochii, eventual, cu ochelari de protecţie.

Vom menţiona că la pulverizare se acordă o atenţie deosebită selectării corecte a mojarului şi cunoaşterii pierderilor de substanţă în porii lui pe parcursul procesului (tab. 11).

Cernerea *(Cribratio)*. După pulverizare rezultă un amestec de particule de diferite dimensiuni. Deseori, în practica farmaceutică, mai ales la prepararea pudrelor, apare necesitatea de a separa particulele cu dimensiuni mari. Se efectuează această operaţie prin cernere.

Cernerea simplă permite obţinerea a două fracţii: una conţine particule egale sau mai mari decît ochiurile sitei (ele rămîn pe ea şi sînt numite *material refuz)*, iar alta e alcătuită din particule mai mici decît orificiile sitei (ele trec prin ultima şi se numesc *material cernut)*.

Tabelul 11

Pierderile de substanțe medicamentoase solide la pulverizare în mojarul nr. 1

Substanța medicamentoasă	Pierderile, mg
Acidum acethylsalicylicum	33
Acidum ascorbinicum	12
Acidum benzoicum	34
Acidum nicotinicum	15
Acidum salicylicum	55
Aethazolum	18
Analginum	22
Anaesthesinum	24
Antipyrinum	10
Barbitalum	13
Barbitalum-natrium	12
Benzonaphtholum	15
Bismuthi subnitras	42
Bromisovalum	19
Calcii glycerophosphas	25
Calcii lactas	12
Calcii carbonas	14
Camphora	24
Chinidinum	21
Chinini hydrochloridum	12
Codeini phosphas	7
Codeinum	7
Coffeinum	15
Coffeinum-natrii benzoas	16
Diacarbum	24
Dibazolum	18
Extractum Glycyrrhizae siccum	18
Ferri lactas	24
Glucosum	7
Hexamethylentetraminum	26
Hexamidinum	15
Hydrargyri amidochloridum	22
Hydrargyri oxidum flavum	26
Kalii bromidum	15
Kalii iodidum	21
Laevomycetinum	29
Magnesii oxydum	16
Mentholum	17
Methylenum coeruleum	16
Natrii benzoas	20
Natrii bromidum	15
Natrii hydrocarbonas	11
Natrii iodidum	21
Natrii salicylas	23
Norsulfazolum	22
Oscarsolum	15
Pachycarpini hydroiodidum	12
Papaverini hydrochloridum	10
Pentoxylum	27
Phenacetinum	19
Phenobarbitalum	18
Phenylii salicylas	24
Phtalazolum	19

Substanţa medicamentoasă	Pierderile, mg
Phytinum	18
Resorcinum	10
Saccharum	21
Spasmolytinum	40
Streptocidum album	23
Streptocidum solubile	41
Sulfadimezinum	18
Sulfur praecipitatum	24
Sulfur depuratum	24
Tanninum	11
Terpinum hydratum	15
Theobrominum	18
Theophyllinum	16
Urosulfanum	31
Xeroformium	57
Zinci oxydum	36

Operaţia de separare în fracţii cu dimensiuni determinate ale mărimii particulelor se numeşte clasare. Ea, precum şi cernerea, se efectuează folosind dispozitive cu site confecţionate din placaj de metal perforat sau ţesute din fire de diversă origine (tab. 12). Materialul sitelor trebuie să fie inert, pentru a nu modifica compoziţia substanţelor medicamentoase (fig. 39, 40).



Fig. 39. Dispozitiv de cernere cu vibraţie:
1 — capac; *2* — sită pentru cernerea pulberii; *3* — sită pentru separarea prafului; *4* — fund



Fig. 40. Modele de site ţesute

Clasificarea sitelor și gradului de finețe a pulberilor

Denumirea pulberilor în funcție de gradul de finețe	Mărimea nominală a ochiurilor, mm	Materialul sitei	Forma ochiurilor
Grosieră	2,000	Placă perforată	Rotundă
—"—	1,000	—"—	—"—
—"—	0,500	—"—	—"—
—"—	1,898	Stofă de bumbac	Pătrată
—"—	0,990	—"—	—"—
—"—	0,472	—"—	—"—
Mijlocie	0,310	Stofă de mătase	Multiunghiulară
—"—	0,300	—"—	—"—
—"—	0,250	—"—	—"—
—"—	0,329	Stofă de capron	Pătrată
—"—	0,294	—"—	—"—
Semifină	0,200	Stofă de mătase	Multiunghiulară
—"—	0,219	—"—	Pătrată
—"—	0,195	—"—	—"—
Fină	0,160	—"—	Multiunghiulară
—"—	0,150	—"—	—"—
—"—	0,156	Stofă de capron	Pătrată
—"—	0,143	—"—	—"—
Foarte fină	0,120	Stofă de mătase	Multiunghiulară
—"—	0,122	—"—	Pătrată
Extrafină	0,090	—"—	Multiunghiulară
—"—	0,065	—"—	—"—
—"—	0,093	Stofă de capron	Pătrată

Amestecarea *(Mixtio)*. Amestecul de particule medicamentoase în pulberi trebuie să fie omogen. La pulverizare și amestecare numărul de particule crește, încep să acționeze forțele intermoleculare, care sporesc forța de coeziune a particulelor, ceea ce permite mărirea rezistenței pulberilor contra stratificării.

În condiții de farmacie substanțele se pulverizează și se amestecă în mojare de porțelan, adunînd cu placheta de masă plastică sau celuloid cît mai des pulberea de pe pereții mojarului și calota pistilului, pînă la obținerea unui amestec omogen. Pentru a mecaniza procesele sus-numite se folosesc și diferite aparate (fig. 41, 42).

Omogenitatea pulberii depinde esențial și de durata amestecării. Ea, precum și culoarea, gustul și mirosul pulberii trebuie să corespundă ingredientelor compoziției. Calitatea amestecului se verifică apăsînd în mojar cu pistilul masa rezultată: pulberile compuse, care constau din cîteva substanțe de aceeași culoare, nu trebuie să conțină particule lucitoare (cristale nefărîmițate), iar cele cu incluziuni de substanțe colorate sau coloranți — să nu aibă particule multicolore.

Dozarea *(Divisio)*. La prepararea pulberilor dozate se acordă o deosebită atenție exactității la masă a fiecărei doze de preparat



Fig. 41. Aparat pentru pulverizare

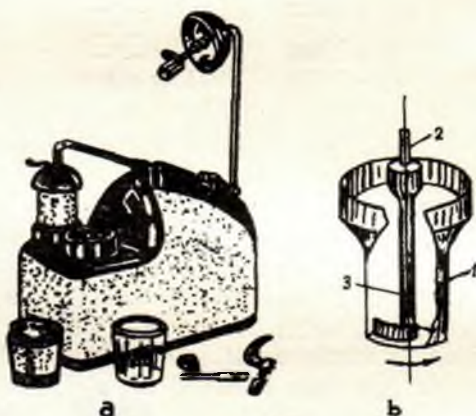


Fig. 42. Aparat pentru pulverizare şi amestecare Lopatin:
a — poziţie de funcţionare; *b* — schema cuţitului de sfărîmare; *1* — pahar; *2* — arc cu lamelă; *3* — ax

medicamentos. Intrucît pulberile se dozează prin determinarea masei la balanţele farmaceutice manuale, precizia dozării depinde în mare măsură de exactitatea şi sensibilitatea balanţelor, gradul de pulverizare a substanţelor medicamentoase şi exactitatea cîntăririi lor. Balanţele defectate şi inexacte pot duce la abateri esenţiale de la masa determinată a pulberilor.

Cantitatea de substanţe medicamentoase din componenţa pulberii poate varia de la o repriză la alta şi atunci cînd pulberea com-

pusă nu e amestecată omogen. Aceasta poate provoca modificarea acțiunii medicamentului, iar în cazul prescripțiilor ce includ substanțe toxice și puternic active sînt posibile chiar intoxicații. Din aceste considerente, la prepararea și dozarea pulberilor se vor respecta riguros toate condițiile ce influențează într-un mod sau altul dozarea exactă.

Pentru a facilita procesul de divizare, în farmacii se folosesc diferite aparate de dozat (fig. 43, 44). Dozarea pulberilor poate fi efectuată și la volum, cu ajutorul diferitelor dispozitive reglabile, calculele fiind făcute în raport cu volumul unei doze unitare (fig. 45, 46). Însă dat fiind că anumite proprietăți ale substanțelor, ca mărimea și forma particulelor, aderența și compresibilitatea pulberilor, pot să difere, divizarea în funcție de volum poate provoca erori.

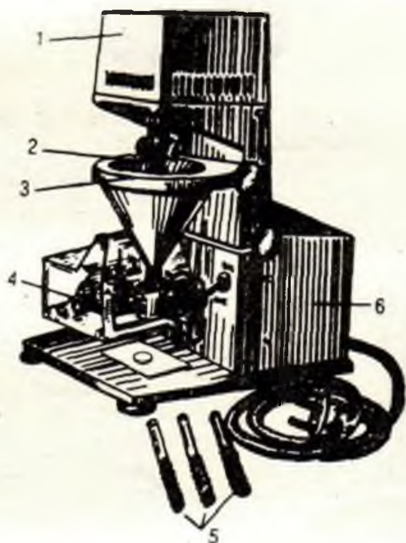


Fig. 43. Aparat de divizare a pulberilor tip *DVA-1,5*:
1 — motor electric; *2* — șnec vertical; *3* — pîlnie de alimentare; *4* — sistem de cîntărire; *5* — șnecuri de rezerva; *6* — sistem electromecanic.

Ambalarea și livrarea. Pulberile divizate se ambalează în capsule de hîrtie și gelatinoase. Dacă medicul nu indică în rețetă modul de ambalaj, se folosesc capsule de hîrtie, care prezintă niște foițe dreptunghiulare de hîrtie albă netedă, cerată, parafinată sau pergaminată, cu dimensiunile 10 x 7,5 cm (fig. 47). Se selectează capsulele dependent de proprietățile fizico-chimice ale ingredientelor pulberii.

La ambalarea pulberilor cu substanțe nehigroscopice și nevolatile se folosește hîrtie impregnată cu clei *(charta papira impregnata)*,

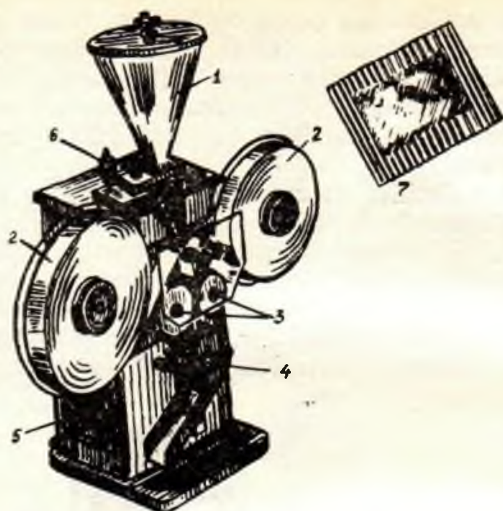


Fig. 44. Aparat de divizare şi ambalare a pulberilor, firma *Tampo:*
1 — pîlnie de alimentare cu malaxor; *2* — bobine cu material ambalant; *3* — discuri de termosudare; *4* — cuţit rotitor; *5* — pupitru de comandă; *6* — şurub de reglare a cantităţii de pulbere; *7* — pulbere ambalată.

Fig. 45. Dispozitiv reglabil de divizare a pulberilor la volum tip *DRP-1:*
1 — inel de cauciuc; *2* — resort de compresiune; *3* — filet; *4* — mîner cu scară milimetrică; *5* — corp; *6* — piuliţă alunecătoare; *7* — crestătură longitudinală; *8* — tijă; *9* — vîrf; *10* — cameră cilindrică de măsurat.

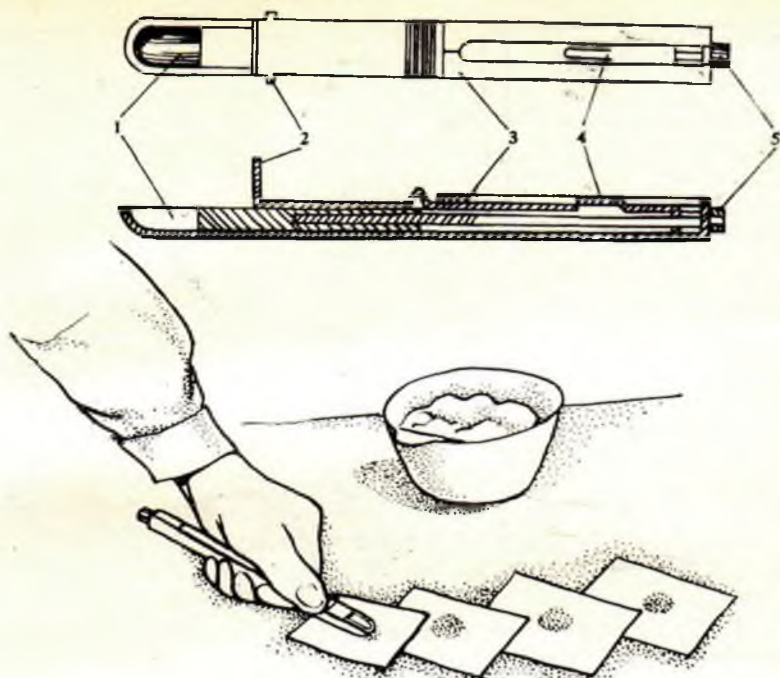


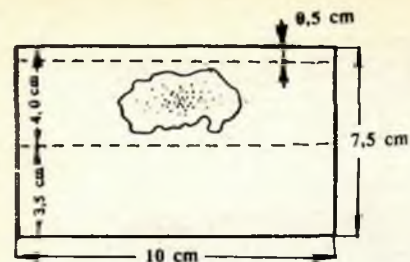
Fig. 46. Lingură de divizare a pulberilor la volum tip *TK-3:*
1 — dozator; *2* — lansator; *3* — corp metalic; *4* — opritor; *5* — filet de reglare.

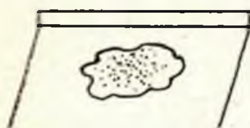
care prezintă niște foițe de celuloză subțiri, acoperite cu un strat de clei de animal fixat cu alăuni. Impregnarea exclude adsorbția pulberii de pereții capsulei (hîrtie). Se interzice folosirea pentru ambalare a hîrtiei de împachetat, liniată sau de tipar.

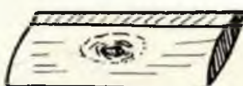
La eliberarea substanțelor care își schimbă proprietățile sub acțiunea oxigenului și bioxidului de carbon din atmosferă, cît și a substanțelor volatile și higroscopice, se folosește hîrtia parafinată și cerată *(charta parafinata et cerata),* impregnată cu clei și prelucrată cu parafină sau ceară, încît prin pereții acestor capsule nu difuzează vaporii de apă și gazele. Nu se recomandă de a elibera în această hîrtie substanțe ce se dizolvă în ceară sau parafină (uleiuri eterice, camfor, mentol, timol etc.), întrucît unele dintre ele, ca mentolul și camforul, formează cu ceara compoziții eutectice.

Capsulele de hîrtie pergaminată *(charta pergamenta)* se confecționează din hîrtie neimpregnată cu clei, prelucrată cu acid sulfuric, spălată cu apă și uscată. Se folosesc la ambalarea pulberilor ce conțin substanțe volatile și mirositoare (uleiuri eterice, camfor, mentol, timol etc.).

Peliculele de celofan sînt fabricate din acetilceluloză, acoperite cu lac de celuloză și prezintă un ambalaj impermeabil folosit la eliberarea pulberilor cu substanțe higroscopice și efluorescente.







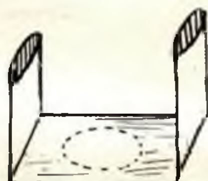






Fig. 47. Ambalarea pulberilor în capsule de hîrtie:
a — model de capsulă; *b* — etapele ambalării

Pulberile dozate şi ambalate în capsule de hîrtie se pun cîteva împreună (de obicei 3 sau 5) şi se eliberează în săculeţe de hîrtie *(sacculus chartaceus)* sau cutiuţe de carton *(scatula)*.

Capsulele gelatinoase cu căpăcel *(capsulae gelatinosae operculatae)* — învelişuri din peliculă cu bază de gelatină sau compuşi sintetici ca, de exemplu, metilceluloza, derivaţii acidului alginic, alcoolul polivinilic etc. — se folosesc la ambalarea pulberilor conform indicaţiilor medicului. În ele se eliberează mai ales pulberile cu coloranţi şi substanţele cu miros şi gust neplăcut (fig. 48).

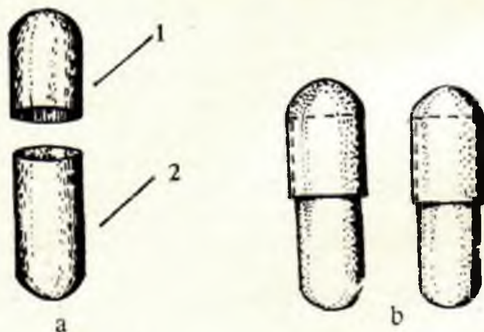


Fig. 48. Capsule gelatinoase cu căpăcel:
a — capsulă deschisă; *b* — capsule închise; *1* — căpăcel; *2* — fund.

Caracteristica capsulelor gelatinoase cu căpăcel

Caracteristica pulberilor	Numărul capsulelor	1	2	3	4	5	6	7
Uşoare Ponderabile	masa, g	0,10 0,15	0,15 0,20	0,20 0,35	0,35 0,55	0,50 0,70	0,70 1,00	1,00 1,50

Capsulele de gelatină sînt confecţionate la uzină sub 7 numere, în funcţie de cantitatea de pulbere care poate fi încorporată într-o singură capsulă. Dimensiunile capsulelor, în corespundere cu numerele lor, sînt următoarele: lungimea — de la 10 mm pînă la 25 mm, diametrul — de la 3 mm pînă la 9,5 mm şi grosimea pereţilor — de la 0,07 mm pînă la 0,15 mm (tab. 13).

Pulberile se introduc în capsule cu ajutorul unor dispozitive speciale (fig. 49). Pulberile nedivizate se eliberează în săculeţe de hîrtie pergaminată sau în borcane farmaceutice şi tuburi, confecţionate din sticlă sau masă plastică, cu căpăcel (fig. 50).

Prepararea pulberilor simple nedozate. Dacă pulberea cristalină este dizolvată înainte de întrebuinţare în apă, ea se eliberează fără a fi mărunţită. Celelalte pulberi se triturează pînă la gradul de fineţe indicat de Farmacopee.

Pentru a prepara pudră, substanţa medicamentoasă se triturează pînă la pulbere fină, apoi se cerne prin sită de mătase cu mărimea ochiurilor 0,12 mm. In funcţie de cantitate, pulberile se cîntăresc cu balanţe farmaceutice manuale sau de receptură.

Exempli causa: Rp.: *Magnesii sulfatis 15,0*
D. S. Se va dizolva cîte o linguriţă în 1/4 pahar de apă.



Fig. 49. Dispozitiv de umplere a capsulelor gelatinoase cu pulberi



Fig. 50. Borcane farmaceutice şi tuburi din sticlă şi masă plastică cu căpăcel

Avem deci prescrisă o pulbere simplă nedivizată, pentru uz intern, cu conţinut de substanţă medicamentoasă bine solubilă în apă. Pentru a o livra, 15,0 g de magneziu sulfat se cîntăresc pe balanţa farmaceutică manuală sau de receptură şi se ambalează într-un săculeţ de hîrtie sau în borcan de sticlă. Se etichetează pentru uz intern.

Exempli causa: Rp.: *Streptocidi subtilissimi 10,0*
Sterilisetur!
D. S. Extern, la prelucrarea plăgilor.

E prescrisă o pulbere simplă nedivizată, sterilă, pentru uz extern la prelucrarea plăgilor, cu conţinut de substanţă puternic activă greu triturabilă. Se prepară astfel: 10,0 g de streptocidă se cîntăresc şi se pulverizează la mojar cu etanol (5 picături etanol 96% la 1,0 g substanţă) pînă la pulbere foarte fină, care se cerne prin sită şi se sterilizează în dulap cu aer încălzit la 180°C timp de 2 ore. Se eliberează în borcan steril, etichetată pentru uz extern, cu menţiunea: «Sterilis».

Prepararea pulberilor simple dozate. La prepararea pulberilor dozate simple, cantitatea totală de substanţă medicamentoasă prescrisă se cîntăreşte, apoi se divide în doze separate. Substanţele medicamentoase amorfe şi microcristaline uşor solubile în sucul gastrointestinal sau în apă se divid în doze separate fără a fi pulverizate. Substanţele macrocristaline (natriu bromid) sau greu solubile (fenil salicilat, camfor, mentol, etc.) înainte de divizare se triturează în mojar de porţelan pînă la gradul de fineţe indicat.

Exempli causa: Rp.: *Antipyrini 0,1! (un decigram).*
D. t. d. N 20
S. *Intern cîte o pulbere de 2 ori/zi, la un copil de 2 ani.*

Avem o pulbere divizată simplă, pentru uz intern, cu conţinut de substanţă medicamentoasă puternic activă. Doza maximă pentru

o dată *(pro dosi)* în cazul dat e mărită, însă medicul a prescris doza cu litere, confirmînd-o prin semnul exclamării; pulberea poate fi preparată. La balanța de mînă se cîntăresc 2,0 g antipirină, care se divid în 20 de doze a cîte 0,1 g. Se etichetează pentru uz intern.

Prepararea pulberilor compuse dozate. Pulberile compuse conțin de obicei substanțe medicamentoase solide cu diverse proprietăți fizico-chimice, iar uneori includ și tincturi, uleiuri eterice, extracte lichide etc. Diversitatea proprietăților fizico-chimice ale ingredientelor din pulberi impune aplicarea diferitelor procedee tehnologice, de aceea la selectarea procedeului optim de preparare a pulberilor compuse ne vom conduce de anumite indicații.

Prepararea pulberilor compuse începe cu alegerea mojarului (vezi tab. 10). Masa totală a pulberii trebuie să fie aproximativ egală cu încărcătura optimă a mojarului și să nu depășească cota maximă. În calculul masei totale, cantitatea substanțelor medicamentoase cu masă specifică mică se dublează (magneziu oxid — 0,2210 g/cm^3, calciu carbonat — 0,2501 g/cm^3 etc.).

Mai întîi se triturează la mojar substanța inertă terapeutic, iar în lipsa acesteia — substanța care se pierde mai puțin în porii mojarului (vezi tab. 11). Pierderile substanței medicamentoase pulverizate în primul rînd nu trebuie să depășească abaterile de la masă admise de Farmacopee. Substanțele medicamentoase greu triturabile (pentoxil, camfor, mentol streptocidă etc.) se pulverizează primele, folosind etanol sau eter (5—10 picături la 1 g substanță).

Dacă ingredientele sînt prescrise în cantități ce diferă brusc, ele se amestecă în ordine crescîndă. Substanțele medicamentoase prescrise în cantități foarte mici (toxice sau puternic active) se pulverizează la început, în mojarul cu suprafața acoperită prealabil cu substanță inertă. Pentru a căpăta o omogenitate mai bună a pulberii, raportul substanțelor la amestecare nu trebuie să depășească 1 : 5.

Substanța macrocristalină prescrisă în cantități mari se triturează la mojar prima, apoi se trece pe o capsulă de hîrtie. Restul ingredientelor se pulverizează în ordinea indicată mai sus. Substanța de pe capsulă se adaugă la finele amestecării.

Ingredientele prescrise în cantități egale sau aproximativ egale se amestecă în funcție de proprietățile fizico-chimice. Substanțele macrocristaline se pulverizează în primul rînd, iar cele cu masă specifică mică se adaugă la urmă, pentru a evita pierderile și iritarea căilor respiratorii. Dintre substanțele cu proprietăți fizico-chimice identice, se triturează mai întîi cea care se pierde mai puțin în porii mojarului.

Dacă substanțele toxice și puternic active sînt prescrise în cantități mai mici de 0,05 g pentru masa totală a pulberii, se folosesc pulberi titrate sau triturații (lat. *triturațio* — amestecare). Ultimele se prepară prin diluarea substanțelor medicamentoase cu substanțe auxiliare (lactoză, zahăr, dextrină, amidon etc.) în raportul 1:10 sau 1:100. Ca diluant se utilizează mai frecvent lactoza inertă chimic *(saccharum lactis)*, a cărei masă specifică (d = 1,52) este apro-

ximativ egală cu masa specifică a majorității substanțelor toxice. Prin aceasta se evită stratificarea amestecului la păstrare, lactoza fiind mai puțin higroscopică în comparație cu alți diluanți.

Triturațiile se prepară în cantități mici, corespunzător consumului din farmacie. Se ambalează în borcane închise etanș, etichetate deslușit, cu echivalentul în substanță activă. Asemenea pulberi se păstrează în safeul *Venena* sau *Heroica*, alături de substanța activă.

Exempli causa:

Trituratio
1 g Scopolamini hydrobromidi+99 g Sacchari lactatis
0,001 g Scopolamini hydrobromidi=0,1 g triturationis.

Utilizarea pulberilor titrate favorizează manipularea și dispersarea corespunzătoare în pulberile compuse și asigură proporționarea corectă.

Pulberile compuse cu conținut de substanțe colorante (albastru de metilen, riboflavină, etacridină lactat etc.) se prepară la fel ca cele cu substanțe toxice sau puternic active: în mojar se introduce o cantitate mică de substanță incoloră, apoi se adaugă substanța colorantă, mai apoi restul substanței incolore; compoziția se amestecă pînă la omogenitate. Cea mai bună variantă însă este de a avea pentru fiecare substanță colorantă ustensile aparte, care se păstrează împreună cu ele în dulap special.

De reținut că pulberile cu substanțe colorante se prepară separat de restul formelor medicamentoase, iar încorporarea substanțelor lichide (tincturi, extracte fluide, uleiuri volatile etc.) în pulberile compuse nu trebuie să antreneze modificarea pulverulenței.

Anumite substanțe cristalizate pot pierde ușor apa de cristalizare (natriu sulfat cristalizează cu 10 molecule de apă, magneziu sulfat — cu 7 etc.). Ele pierd ușor o parte de apă de cristalizare în contact cu aerul și formează amestecuri umede. De obicei, în pulberile compuse, astfel de substanțe se asociază cu alte componente numai în stare uscată. In lucru se iau cantități corespunzătoare, dependent de masa moleculară a substanței respective.

Exemple de pulberi

Pudrele prezintă medicamente compuse pentru uz extern, constituite din substanțe medicamentoase pulverizate (antiinfecțioase, antibiotice, antiseptice etc.), incluse într-un vehicul pentru pudră alcătuit din diferite substanțe auxiliare, destinate pentru aplicare pe piele, mucoase sau țesuturi lezate. Sînt denumite de obicei pudre de presărat *(pulvis adspergendi, pulvis conspergendi)* și se aplică în scopuri de igienă sau de tratament. Trebuie să fie neiritante, să adere ușor la suprafața pe care se aplică, să absoarbă secrețiile, să aibă acțiune sicativă, să curgă ușor.

Ca substanţe active pot fi citate acidul salicilic, dermatolul, sulful, mentolul, timolul, sulfamidele, antibioticele etc. În calitate de diluanţi pot fi folosiţi diferiţi excipienţi: talcul, caolina, amidonul, aerosilul, zincul oxid etc.

E x e m p l i c a u s a: Rp.: *Dermatoli 5,0*
Zinci oxydi 10,0
Talci 15,0
M. f. pulvis
D. S. *Extern, pudră pentru tratarea exemei.*

Avem prescrisă o pulbere compusă nedozată, pentru uz extern — pudră de presărat *(pulvis adspergendi)*. Pentru a o prepara, se foloseşte mojarul nr. 6: în primul rînd se pulverizează zincul oxid, care se amestecă apoi cu dermatol; la sfîrşit se adaugă talcul. Amestecul rezultat se cerne prin sită de mătase cu mărimea ochiurilor 0,120 mm şi se mai amestecă o dată. Se etichetează pentru uz extern.

Pulberile pentru insuflare (Pulvis insuflatorii) sînt compuse, nedozate, destinate pentru uz extern.

E x e m p l i c a u s a: Rp.: *Mentholi 0,2*
Streptocidi
Norsulfazoli $\overline{aa}$ *5,0*
M. f. pulvis
D. S. *Extern, pentru insuflare în nas la guturai.*

În această reţetă e prescrisă o pulbere de insuflat în nas *(pulvis sternutatorius)*.

Se prepară acest remediu în mojarul nr. 3: se pulverizează mai întîi 5,0 g streptocidă cu 25 picături etanol, apoi amestecul se trece pe o capsulă de hîrtie. În mojar se pun 0,2 g mentol şi se pulverizează cu 2 picături de etanol. Se adaugă în cîteva reprize 5,0 g norsulfazol, restul de streptocidă, se amestecă minuţios pînă la obţinerea unui amestec omogen. Pulberea rezultată se livrează într-un borcan de sticlă cu căpăcel şi se etichetează corespunzător.

Pulberile pentru soluţii de uz extern (spălături) sînt complet solubile şi folosite sub formă de soluţii apoase, conţin deseori şi uleiuri eterice. În ultimul caz, ele sînt trecute printr-o sită deasă, pentru a evita aglomerările. Se eliberează în borcane de sticlă cu gît larg.

E x e m p l i c a u s a: Rp.: *Natrii hydrocarbonatis*
Natrii tetraboratis $\overline{aa}$ *10,0*
Natrii chloridi 3,0
Olei Menthae piperitae gtts. V
M. f. pulvis
D. S. *Pulbere pentru prepararea gargarei.*

În reţetă e prescrisă o pulbere compusă nedozată, pentru soluţii cu conţinut de ulei eteric.

Se prepară această pulbere în mojarul nr. 6. Pentru repartizarea uniformă a uleiului de mentă, ultimul se adaugă la amestecul de ingrediente, prealabil triturate şi amestecate. Pulberea rezultată se trece prin sită de mătase. Se eliberează în borcan de sticlă, etichetată pentru uz extern.

Pulberile efervescente (Pulvis effervescentes) sînt compuse, în prezenţa apei degajă intens bioxid de carbon şi servesc la prepararea unor medicamente de uz intern. De obicei, în aceste prescripţii sînt asociate în proporţii calculate substanţe cu caracter acid (acid citric, acid tartric, acid acetilsalicilic) şi alcalin (natriu hidrocarbonat). La preparare, ingredientele se usucă prealabil şi se evită prezenţa umidităţii. Soluţiile preparate din aceste pulberi favorizează absorbţia unor substanţe medicamentoase importante din punct de vedere biofarmaceutic, fac să sporească funcţia secretorie şi peristaltică, maschează gustul neplăcut al substanţelor medicamentoase.

E x e m p l i c a u s a: **Rp.**: *Natrii hydrocarbonatis 6,5*
Acidi tartarici 6,0
Natrii sulfatis siccati 2,0
M. f. pulvis
D. S. *Pulberea Botkin. Cîte o linguriţă la 1/2 pahar de apă.*

In reţetă e prescrisă o pulbere compusă nedozată, pentru uz intern — pulbere efervescentă. Se prepară astfel: pulberile bine uscate de acid tartric şi natriu sulfat, cernute prin sita de mătase, se amestecă cu natriu hidrocarbonat într-un mojar uscat şi puţin încălzit, pînă la obţinerea unui amestec omogen. Pulberea rezultată se livrează în borcan de sticlă închis etanş, etichetat pentru uz intern, cu menţiunea: «A păstra la loc uscat». Se întrebuinţează sub formă de soluţie cu acţiune laxativă şi colagogă.

Pulberile compuse dozate prezintă remedii cu substanţe toxice şi puternic active. Ultimele se prescriu numai sub formă de pulberi dozate, de obicei în doze de ordinul miligramelor sau centigramelor. Pentru a se asigura o dozare precisă a acestor substanţe, în caz dacă cantitatea lor pentru o prescripţie e mai mică de 0,05 g, se recurge la folosirea pulberilor titrate, preparate în proporţii stabilite (1:100 sau 1:10).

E x e m p l i c a u s a: **Rp.**: *Plathyphyllini hydrotartratis 0,002*
Papaverini hydrochloridi 0,02
Novocaini hydrochloridi 0,01
Natrii hydrocarbonatis
Magnesii oxydi aa 0,3
M. f. pulvis
D. t. d. N 10
S. Intern, cîte o pulbere de 3 ori/zi.

Avem de preparat o pulbere compusă dozată, prescrisă prin modul de repartizare, destinată pentru uz intern, cu conţinut de substanţă toxică (platifilină hidrotartrat), substanţe puternic active (papaverină clorhidrat, novocaină clorhidrat) şi o substanţă cu densitate mică (magneziu oxid).

Inainte de a prepara medicamentul, farmacistul verifică corectitudinea prescrierii reţetei, compatibilitatea ingredientelor şi dozele maxime; substanţa toxică trebuie să fie evidenţiată cu creion roşu. Ingredientele sînt compatibile, dozele maxime nu sînt depăşite; pulberea poate fi preparată.

In mojarul nr. 4 se pulverizează 3,0 g natriu hidrocarbonat (se pierde mai puţin în porii mojarului), care se trece pe o capsulă de hîrtie lăsînd în mojar aproximativ 0,2 g. Respectînd regulile de lucru cu substanţe toxice, se cîntăresc 0,2 g pulbere titrată de platifilină hidrotartrat (1:10), indicate în reţetă. Pulberea titrată se amestecă bine cu natriul hidrocarbonat din mojar, adăugînd treptat 0,1 g novocaină clorhidrat şi 0,2 g papaverină clorhidrat. În cîteva reprize, se adaugă restul de natriu hidrocarbonat, iar la sfîrşit — magneziul oxid.

Pulberea rezultată se divide în 10 doze a cîte 0,65 g pe capsule de hîrtie, care se închid şi se eliberează în pungă sau în cutiuţă de carton, etichetată pentru uz intern şi sigilată. Pe ambalaj se fac menţiunile: «A se comporta cu precauţie!», «A feri de copii!». Reţeta se reţine în farmacie, pentru a duce evidenţa substanţei toxice, iar bolnavului i se dă signatura.

Pulberile cu substanţe greu triturabile conţin astfel de ingrediente ca mentolul, camfora, streptocida, pentoxilul etc. La prepararea lor, pentru a facilita şi accelera pulverizarea, se recurge la adăugarea unei mici cantităţi de lichid volatil cu acţiune tensioactivă. În practica farmaceutică este mai des utilizat etanolul (96%), care manifestă o acţiune de «despicare de pană» şi favorizează triturarea (se adaugă în raportul: 10—15 picături la 1,0 g substanţă).

Exempli causa: Rp.: *Pentoxyli 0,015*
Acidi ascorbinici 0,1
Calcii gluconatis 0,2
M. f. pulvis
D. t. d. N 30
S. *Intern, cîte o pulbere de 3 ori/zi, la un copil de 8 ani.*

Avem prescrisă o pulbere compusă dozată, pentru uz intern, cu conţinut de substanţă greu triturabilă şi puternic activă (pentoxil). Mai întîi verificăm dozele maxime pentru pentoxil. Se triturează calciul gluconat (6,0 g) la mojar, pentru a acoperi porii, apoi se trece pe o capsulă de hîrtie. Se cîntăresc 0,45 g pentoxil şi se pulverizează în mojar cu etanol (5 picături). După evaporarea solventului, se adaugă treptat acid ascorbic şi, în cîteva reprize, calciul gluconat; totul se amestecă pînă la omogenitate. Pulberea rezultată se divide în 30 de doze a cîte 0,31 g fiecare, pe capsule de hîrtie cerată. Ultimele se închid şi se ambalează în pungă de hîrtie pergaminată sau în cutiuţa de carton. Se etichetează pentru uz intern.

Pulberile cu substanţe colorante se caracterizează prin faptul că ultimele (acrihina, verdele de briliant, kaliul permanganat, albastrul de metilen, riboflavina, etacridina lactat, furacilina etc.) se

manipulează cu precauţie atît la cîntărire, cît şi la pulverizare şi dozare, pentru a nu murdări ustensilele. Se păstrează substanţele colorante în dulapuri separate, cu menţiunea: «Substanţe colorante şi mirositoare». Ustensilele de lucru cu ele (mojarele, pistilele, balanţele etc.) se păstrează de asemenea aparte, pentru a fi folosite numai în procesele de lucru cu pulberile în cauză.

La prepararea pulberilor cu substanţe colorate cum ar fi dermatolul, chinozolul, cuprul citrat etc. se respectă indicaţiile generale de lucru cu pulberile compuse. Ele nu se triturează în mojare cu pereţi poroşi, întrucît pot adera la suprafaţa lor şi impregna mojarul, care se va spăla greu. Se va acorda deci preferinţă mojarelor cu pereţi lustruiţi, în care se va aduce prealabil o mică cantitate de pulbere necolorantă din amestecul de tirturat, apoi se vor uni cu colorantul celelalte ingrediente.

Exempli causa: Rp.: *Aethacridini lactatis 0,05*
Sacchari 0,15
M. f. pulvis
D. t. d. N 10
Ingerendo capsulas gelatinosas
S. *Intern, în infecţii amebiene, cîte o capsulă de 2 ori/zi.*

Avem prescrisă o pulbere compusă dozată, pentru uz intern, cu conţinut de substanţă colorantă. O preparăm astfel: zahărul (1,5 g) se pulverizează fin şi se trece pe o capsulă de hîrtie, lăsînd în mojar circa 0,5 g, apoi se adaugă 0,5 g etacridină lactat şi restul de zahăr; se triturează pînă se obţine un amestec omogen (poate fi uşor sesizat datorită prezenţei colorantului).

Pulberea compusă rezultată se divide prin cîntărire în 10 doze a cîte 0,2 g şi se eliberează în capsule de gelatină cu căpăcel nr. 2, care se împachetează într-o pungă de hîrtie, etichetate pentru uz intern.

Pulberile cu extracte. Extractele *(extracta)* prezintă preparate extractive alcoolice sau apoase concentrate, obţinute din produse vegetale medicamentoase. După consistenţă, ele pot fi: uscate *(extracta sicca)*, moi *(extracta spissa)* şi lichide *(extracta fluida)*. Procedeul de preparare a pulberilor cu extracte depinde de consistenţa ultimelor (cînd sînt prescrise extracte uscate, prepararea nu întîmpină dificultăţi şi se procedează în mod obişnuit).

Extractele moi se încorporează după dizolvare prealabilă în raport 1:2 cu alcool sau amestec de alcool, apă, glicerol (1:6:3); extractul se dozează cu picătorul empiric calibrat.

Extractele fluide pot fi încorporate în pulberi compuse numai dacă proporţia lor nu depăşeşte 10% din cantitatea totală a amestecului; în caz contrar se influenţează pulverulenţa. În practica farmaceutică mai frecvent sînt utilizate, însă, extractele uscate.

Exempli causa: Rp.: *Codeini phosphatis 0,02*
Extracti Belladonnae 0,01
Theophyllini 0,3
M. f. pulvis

D. t. d. N 10
S. *Intern, cîte o pulbere de 3 ori/zi.*

Medicul a prescris în această rețetă o pulbere compusă dozată pentru uz intern, cu conținut de substanță echivalentă cu stupefiantele (codeină fosfat), substanțe puternic active (extract de mătrăgună, teofilină).

Se verifică dozele maxime. Se pulverizează la mojar 3,0 g teofilină (prescrisă în cantitate mai mare), care se trece apoi pe o capsulă de hîrtie, lăsînd în mojar circa 0,2 g. Respectînd regulile de lucru cu stupefiantele, se cîntăresc și se iau în mojar 0,2 g codeină fosfat; componentele se amestecă minuțios.

Triturînd incontinuu, pentru a asigura o bună omogenizare, se adaugă la amestec 0,2 g extract de mătrăgună uscat* (1:2) și, în cîteva reprize, teofilina din capsulă. Omogenitatea preparatului medicamentos poate fi ușor sesizată, întrucît extractul de mătrăgună are o culoare galbenă-brună.

Pulberea compusă rezultată se divide în 10 doze a cîte 0,34 g și se împachetează în capsule de hîrtie parafinată (extractul de mătrăgună este higroscopic), care se eliberează în pungă de hîrtie pergaminată și se sigilează. Se întocmește signatura pentru bolnav (în locul rețetei).

Pulberile preparate din produse semifinite. Produsele semifinite prezintă compoziții de substanțe medicamentoase preparate în prealabil; raportul ingredientelor în amestec trebuie să fie caracteristic pentru majoritatea prescripțiilor. Utilizarea produselor semifinite favorizează timpul de preparare și eliberare a pulberilor compuse, iar ultimele sînt efective numai dacă prescripțiile de acest gen sînt solicitate des, iar compoziția de ingrediente este compatibilă și stabilă la conservare. Periodic, componența produselor semifinite se reconsideră, se determină condițiile de conservare și termenul de valabilitate.

Exemple de produse semifinite:
Glucoza 0,25+Acid ascorbic 0,1
Dimedrol 0,03 (0,05)+Zahăr 0,25;
Zinc oxid+Talc+Amidon (părți egale) etc.

Exempli causa: Rp.: *Dimedroli*
Ephedrini hydrochloridi $\overline{aa}$ *0,03*
Sacchari 0,25
M. f. pulvis
D. t. d. N 10
S. *Intern, cîte o pulbere de 2 ori/zi.*

---

* Conform indicațiilor Farmacopeii de Stat, extractele de mătrăgună pot fi de consistență moale și uscată, deosebindu-se numai prin raportul de principii acive. Extractul moale *(Extractum Belladonnae spissum)* conține 1,4—1,6% alcaloizi recalculați la hiosciamină, iar extractul uscat *(Extractum Belladonnae siccum* 1:2) se obține din extractul moale, prin diluarea lui cu lactoză pînă la înjumătățirea conținutului de alcaloizi (0,7—0,8%). Dacă medicul prescrie în rețetă extract de mătrăgună fără a indica consistența, se are în vedere extractul moale. În lipsa extractului moale se folosește cel uscat, cantitatea lui fiind dublată față de cantitatea extractului moale prescrisă în rețetă.

Se cere a pregăti o pulbere compusă dozată, pentru uz intern, cu conţinut de substanţe puternic active, dimedrol şi efedrină clorhidrat (echivalează cu stupefiantele).

Se cîntăresc 2,8 g produs semifinit cu compoziţia: dimedrol 0,03 g şi zahăr 0,25 g, apoi se amestecă cu 0,3 g efedrină clorhidrat, respectînd regulile de preparare a pulberilor compuse. Amestecul bine omogenizat se divide în 10 doze a cîte 0,31 g, se ambalează în capsule de hîrtie pergaminată şi se eliberează în pungă, etichetată pentru uz intern. Se livrează cu signatură.

Controlul calităţii pulberilor şi perfecţionarea lor

Ca forme medicamentoase, pulberile trebuie verificate mai ales în ceea ce priveşte omogenitatea. Pentru a o determina, pulberile compuse se examinează în strat subţire cu lupa (4,5×): ele se consideră calitative numai atunci cînd nu se diferenţiază particule ale vreunei substanţe insuficient dispersate în compoziţie.

Farmacopeea de Stat prevede anumite variaţii de la masă a pulberilor comparativ cu cantităţile prescrise, cuprinse între limitele 3—15%, dependent de cantitatea fiecărei doze. Pentru a verifica acest parametru, se controlează 5—10% din numărul de doze prescrise, dar nu mai puţin de trei la număr.

Se supun de asemenea controlului ambalajul, etichetarea, culoarea, gustul, numărul de doze, compatibilitatea substanţelor, se verifică dozele maxime, lipsa de impurităţi mecanice. Se examinează la fel documentele respective — reţeta, signatura, actul de verificare.

Cît priveşte perfecţionarea pulberilor, o importanţă aparte se acordă aplicării pe larg a produselor semifinite, substanţelor auxiliare şi materialelor de ambalaj ce favorizează conservarea adecvată a acestor remedii şi localizarea acţiunii lor. Merită atenţie şi aplicarea în practica farmaceutică a dispozitivelor moderne de dozare şi ambalare.

CAPITOLUL 8. FORME MEDICAMENTOASE LICHIDE

Forme medicamentoase lichide sînt numite sistemele libere multilateral disperse, constituite dintr-un mediu de dispersie lichid în care sînt dispersate omogen substanțe active (ele pot fi solide, lichide, gazoase). Se clasifică formele lichide după mai multe criterii: în funcție de destinație; dependent de natura solventului; conform originii substanței dizolvate; după compoziție; dispersiologic.

Conform destinației, deosebim forme lichide pentru uz intern, extern și parenteral. În acest capitol vom prezenta soluțiile de uz intern și extern; cele injectabile și oftalmice, din cauza deosebirii esențiale a modului de preparare, vor fi descrise în compartimente separate.

Formele lichide pentru uz intern dozate cu lingura se numesc de

obicei mixturi. Cele pentru uz extern se clasifică conform modului de administrare în loțiuni, gargarisme, comprese (cataplasme), spălături, clisme etc. Iar preparatele medicamentoase lichide dozate cu picătura se numesc picături (pot fi: oftalmice, nazale, pentru uz intern, auriculare, dentare).

Dependent de natura solventului, deosebim forme lichide apoase și neapoase (alcoolice, uleioase). In funcție de natura substanței dizolvate, avem trei tipuri de soluții: de gaze în lichide, de lichide în lichide și de solide în lichide.

Solubilitatea gazelor în lichide variază în dependență de natura lichidului și este micșorată de temperatură, dar favorizată de presiune. Mai frecvent, în practica farmaceutică se folosesc soluții apoase de amoniac, acid clorhidric, bioxid de carbon.

Soluțiile de lichide în lichide formează amestecuri binare, miscibilitatea cărora depinde de temperatură. Soluțiile de solide în lichide sînt cele mai răspîndite în practica farmaceutică; ele posedă o anumită solubilitate în lichide, care depinde de structura solidului și lichidului.

Conform componenței și operațiilor tehnologice de preparare, formele medicamentoase lichide se mai divid în simple și compuse.

În funcție de gradul de dispersie a solvatului (fazei dispersate) și caracterul de legătură a acestuia cu solventul (mediul de dispersie), formele lichide pot prezenta soluții (micromoleculare, macromoleculare, coloidale), suspensii, emulsii și sisteme combinate.

Soluțiile micromoleculare (adevărate) cuprind două categorii de sisteme disperse: molecular disperse (soluțiile de neelectroliți) — cu mărimea particulelor mai mici de 1 nm; iondisperse (soluții de electroliți) — cu mărimea particulelor 0,1 nm. Aceste soluții sînt omogene, foarte disponibile biofarmaceutic, difuzează bine, iar componentele lor nu se separă prin filtrare.

Soluțiile macromoleculare prezintă sisteme molecular disperse formate din macromolecule difile, în componența cărora predomină grupuri cu caracter polar. Sînt asemănătoare cu soluțiile adevărate prin omogenitate, componentele lor nu se separă prin filtrare. Se caracterizează de asemenea prin proprietăți care le apropie de cele coloidale (viteză mică de difuzie, formarea de complecși moleculari, incapacitatea de dializă etc.).

Soluțiile coloidale (micelare) sînt sisteme disperse, cu mărimea particulelor de la 1 pînă la 100 nm. Spre deosebire de soluțiile adevărate, ele prezintă sisteme eterogene din două faze. Se caracterizează prin următoarele proprietăți specifice: trec prin cele mai fine filtre, însă sînt reținute de ultrafiltre; nu dealizează și nu difuză.

Suspensiile prezintă sisteme eterogene din două faze distincte: solidă și lichidă. Mărimea particulelor poate devia de la 10 pînă la 1000 nm. Caracteristicile specifice: particulele sedimentează, nu dializează și nu difuză.

Emulsiile sînt sisteme eterogene din două faze lichide nemiscibile și reciproc insolubile sau foarte puțin solubile. Mărimea par-

ticulelor (picăturilor) fazei disperse poate fi de la 100 pînă la 50 000 nm.

Sistemele disperse combinate prezintă soluții extractive apoase din produse vegetale — infuzii, decocturi, mucilagii. Substanțele extractive pot forma în sistemul dispers soluții adevărate, coloidale sau pot avea formă de suspensii fine, emulsii.

SUBSTANȚE ACTIVE ȘI SOLVENȚI

Substanțele medicamentoase constituie principalele componente ale soluțiilor, deoarece condiționează acțiunea terapeutică. Cea mai importantă proprietate a lor este solubilitatea în solventul respectiv, determinat de structura chimică. Astfel, majoritatea sărurilor organice și minerale sînt solubile în apă, dar insolubile în uleiuri, eter, cloroform, hidrocarburi etc., iar acizii organici, uleiurile volatile, fenolii, derivații organici, hidrocarburile sînt insolubili în apă și solubili în cloroform, eter etc. Prezența grupărilor polare (—COOH, —CHO, —OH etc.) sau nepolare (lanțuri hidrocarbonice) ne informează despre solubilitatea respectivă: de exemplu, glicolii și poliglicolii cu multe funcții —OH sînt ușor solubili în apă.

Solvenții utilizați la prepararea formelor medicamentoase lichide trebuie să corespundă anumitor cerințe, să posede o gamă cît mai largă de dizolvare, să fie farmacologic și chimic inerți, microbiologic stabili, să se obțină simplu și ieftin, să nu aibă miros și gust neplăcut, să nu fie inflamabili, explozibili, volatili etc. Ei dizolvă substanțe cu compoziție chimică asemănătoare *(Similia similibus solventur!)*, adică strîns înrudite ca proprietăți.

Solvenții polari (apa, etanolul, glicerolul etc.) dizolvă ușor substanțele polare constituite din atomi individuali, grupe de atomi sau molecule cu asimetrie electrică, care prezintă diferențe de potențial. Solvenții nepolari (uleiul vegetal, uleiul mineral, benzenul etc.) dizolvă substanțele nepolare din atomii și grupurile de atomi ce nu posedă forțe de echilibru reciproc.

Cu cît este mai apropiată polaritatea componentelor dintr-o soluție de cea a solventului, cu atît mai ușor rezultă soluția. Printre exemple de asemenea grupuri polare vom numi —OH, $—NH_2$, $—SO_3Na$, iar dintre cele nepolare: radicalii $—CH_3$; $—C_2H_5$.

Pentru a explica unele fenomene care au loc la dizolvare, cum ar fi, de exemplu, formarea hidraților solizi, formarea micelelor etc., se folosesc noțiunile *constantă dielectrică* și *moment dipol*. Prima este o valoare a polarității unei molecule și explică mai adecvat solubilitatea unor substanțe (solubilitatea mare a compușilor ionizabili în solvenți cu constantă dielectrică mare și solubilitatea scăzută în solvenți cu constantă dielectrică scăzută).

Moleculele ce formează dipoli puternici cu centri pozitivi și negativi bine delimitați au și o constantă dielectrică mare. Astfel, apa are valoarea 80, glicerolul — 56, etanolul — 26, Dintre acești solvenți, apa va dizolva foarte bine substanțele polare, mai puțin — glicerolul, iar alcoolul va dizolva atît substanțe polare, cît și unele

nepolare, dar în raporturi diferite, în funcție de polaritatea acestora.

Din cele expuse, rezultă necesitatea cunoașterii constantei dielectrice atît a substanței, cît și a solventului. Ultimul se alege în funcție de proprietățile fizico-chimice ale substanțelor, modul de administrare a preparatului medicamentos.

Apa purificată (Aqua purificata) este un solvent folosit la prepararea majorității formelor medicamentoase lichide. Biofarmaceutic, ea este bine tolerată de țesuturi, deoarece procesele vitale din organism se desfășoară în mediu apos.

Molecula de apă are o structură dipol cu doi centri electrici plasați la o anumită distanță, care explică și disocierea puternică a electroliților, hidratarea ionilor dizolvați, formarea punților de hidrogen.

Datorită constantei dielectrice ridicate, apa este un solvent foarte bun pentru electroliți. Dat fiind dimensiunile reduse ale moleculelor și momentul dipol foarte mare, apa permite și dizolvarea neelectroliților.

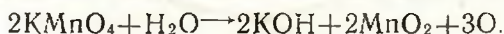
Apa potabilă nu corespunde cerințelor farmaceutice, întrucît conține săruri anorganice și organice, gaze, microorganisme etc. Ea nu poate fi utilizată la prepararea medicamentelor finite.

Conform monografiei farmacopeice *Aqua purificata*, apa purificată se prepară din apă potabilă prin distilare, demineralizare (electroosmoză și cu aplicarea rășinilor schimbătoare de ioni), alte procedee.

A p a p u r i f i c a t ă p r i n d i s t i l a r e. Apa purificată este un lichid incolor, fără miros și gust, ce trebuie să corespundă următoarelor condiții de calitate și puritate: pH 5,0—7,0, reziduu prin evaporare cel mult 0,001 la sută. Ea nu trebuie să conțină substanțe reducătoare, cloruri, sulfați, azotați, calciu, metale grele, bioxid de carbon, amoniu.

Apa potabilă dizolvă din straturile de sol pe care le traversează diferite substanțe care o impurifică. Dintre acestea pot fi menționate clorurile, bicarbonații de natriu, kaliu, calciu, magneziu, amoniu, precum și sărurile acidului azotic, substanțele volatile, organice, impuritățile mecanice etc. Prezența lor exclude prepararea calitativă a apei purificate prin distilare, de aceea apa se purifică prealabil prin procedee respective și apoi este supusă distilării.

Substanțele organice sînt înlăturate cu kaliu permanganat, care se adaugă sub formă de soluție 1% în raportul 25 ml la 10 l apă, se amestecă și se lasă în repaus 6—12 ore, apoi se filtrează:



$$2KMnO_4 + H_2O \rightarrow 2KOH + 2MnO_2 + 3O.$$

Oxigenul atomar rezultat distruge substanțele organice.

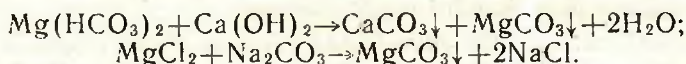
Amoniul din apă poate fi legat cu alauni în raportul 5,0 g la 10 l de apă:



$$2KAl(SO_4)_2 + 6NH_4OH \rightarrow K_2SO_4 + 2Al(OH)_3\downarrow + 2(NH_4)_2SO_4.$$

Duritatea apei poate fi înlăturată cu reactivi corespunzători,

spre exemplu cu calciu hidroxid și natriu carbonat. La adăugarea soluției de calciu hidroxid (2—5%) se înlătură duritatea temporară (carbonată), iar la includerea soluției de natriu carbonat (5—6%) — duritatea permanentă (necarbonată):



$$Mg(HCO_3)_2 + Ca(OH)_2 \rightarrow CaCO_3\downarrow + MgCO_3\downarrow + 2H_2O;$$
$$MgCl_2 + Na_2CO_3 \rightarrow MgCO_3\downarrow + 2NaCl.$$

După precipitare, apa se decantează și se filtrează.

De reținut că la aplicarea acestui procedeu de preparare a apei se vor folosi vase separate, pentru a evita impurificarea aparatelor de distilat.

Apa purificată prin distilare se prepară în compartiment separat, aseptic, respectînd regulile în vigoare. Distilarea se efectuează folosind aparate de distilat (acvadistilatoare). La începutul procesului, timp de 10—15 min, prin aparat se trec vapori de apă fără a fi condensați în refrigerent. Primele porțiuni de apă purificată, culese timp de 15—20 min, se înlătură, apoi începe colectarea apei ca atare. Se colectează apa purificată în vase de culegere metalice uzinale (fig. 51), curate și sterile, cu excepție — în recipiente de sticlă.

Vasele de colectare a apei se sterilizează în dulapuri de sterilizare cu aer încălzit (etuve), la temperatura 180°±14°C, timp de 60+5 min sau se prelucrează cu vapori timp de 30 min ori cu soluție 6% hidrogen peroxidat. Pe colectoarele de apă se face o inscripție clară: «Aqua purificata»; recipientele de sticlă se închid bine, cu dopuri avînd două orificii (unul pentru culegerea apei puri-

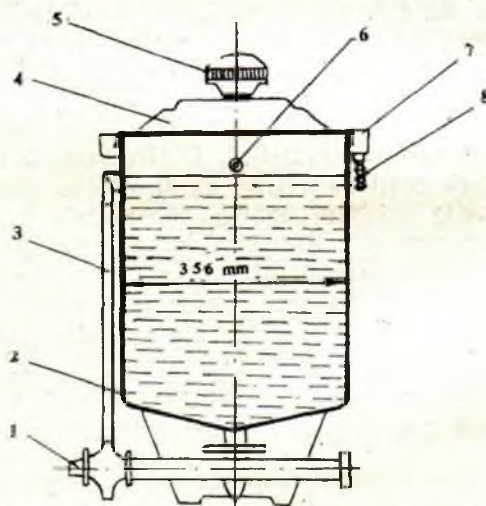


Fig. 51. Colector de apă purificată tip *K-40*:

1 — robinet de evacuare a apei; 2 — corp; 3 — indicator de nivel; 4 — capac; 5 — filtru; 6 — niplu de colectare a apei; 7 — zăvor hidraulic; 8 — niplu de evacuare a surplusului de apă.

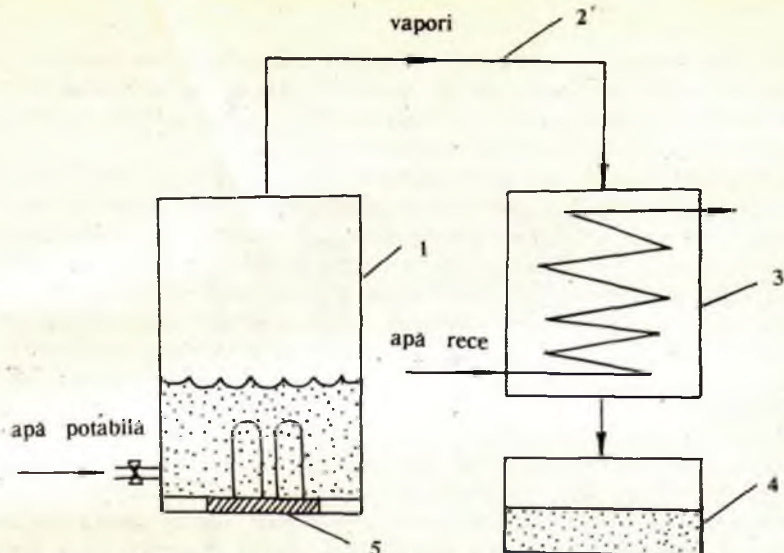


Fig. 52. Schema preparării apei purificate prin distilare:
1 — cameră de evaporare; *2* — conductă de vapori; *3* — condensator; *4* — rezervor; *5* — element electric de încălzire

Fig. 53. Acvadistilator tip *D-25:*
a — poziție generală; *b* — schemă; *1* — niplu de evacuare a apei distilate; *2* — elemente de încălzire; *3* — cazan; *4* — condensator; *5* — refrigerent; *6* — separatoare; *7* — capac; *8* — gură de evacuare a vaporilor; *9* — tub de evacuare a apei de răcire; *10* — compensator; *11* — robinet de evacuare; *12* — niplu de alimentare cu apă potabilă

ficate, altul pentru a comunica cu aerul atmosferic, în care se pune un tub de sticlă cu conținut de vată sterilă ce se schimbă zilnic). Colectoarele se conectează cu aparatul de distilat prin tuburi de sticlă, cuplate direct la tubul refrigerentului.

Acvadistilatoarele de preparare a apei purificate prin distilare sînt constituite din trei părți principale: cazan sau cameră de evaporare; conducta vaporilor (acoperișul și tuburile de conectare) și refrigerent sau condensator (fig. 52). Există aparate de diferite construcții, cu funcționare periodică și continuă (circulară), de încălzire cu gaz sau cu electricitate. In practica farmaceutică se folosesc mai ales aparate circulare electrice (cu acțiune continuă), cazanul cărora se umple automat. Modele de acvadistilatoare: *DE-4-2; D-25; IED-8* (fig. 53, 54, 55).

Pentru a spori productivitatea muncii, locul de lucru al farmacistului se aprovizionează cu apă purificată prin conducte de debitare a apei (fig. 56), confecționate din materiale inerte ce pot fi ușor spălate și eficace sterilizate: polietilenă, inoxi, sticlă chimic și termic stabilă etc. Se spală și se sterilizează conductele o dată la 14 zile (nu mai rar), precum și în caz de rezultat nesatisfăcător al analizelor bacteriologice.

Conductele de sticlă și de metal se sterilizează cu vapori acuți din aparatul de sterilizat timp de 30 min, conductele de masă plastică și sticlă — cu soluție 6% de hidrogen peroxidat timp de 6 ore, apoi se clătesc cu apă purificată.

Pentru înlăturarea substanțelor pirogene, tuburile de sticlă și

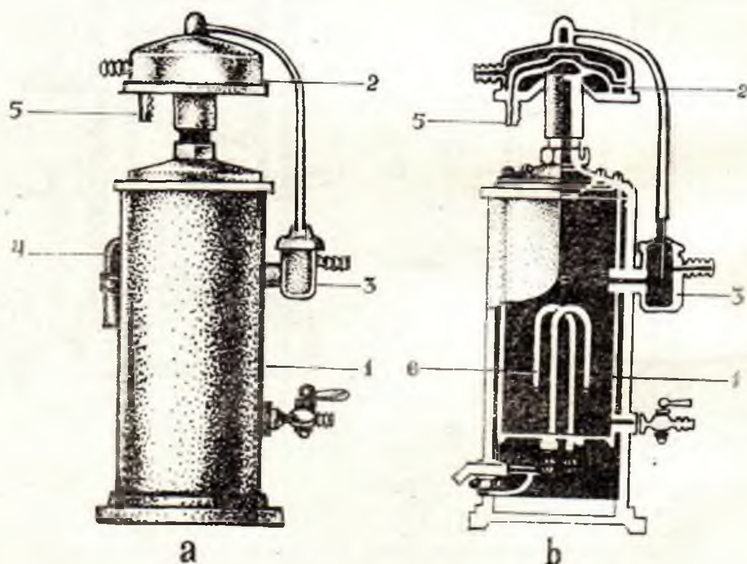
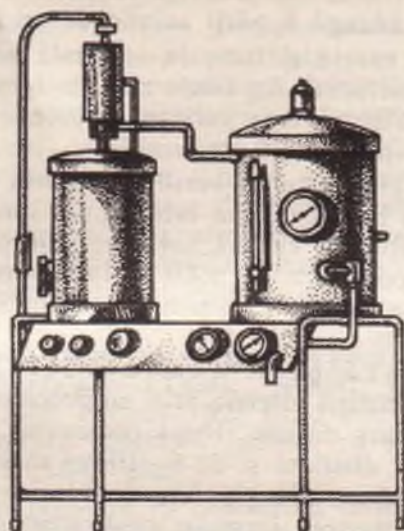


Fig. 54. Acvadistilator tip *DE-4-2*

a — poziție generala; *b* — schemă; *1* — cazan; *2* — condensator; *3* — compensator; *4* — detector de nivel; *5* — niplu de evacuare; *6* — elemente de încălzire



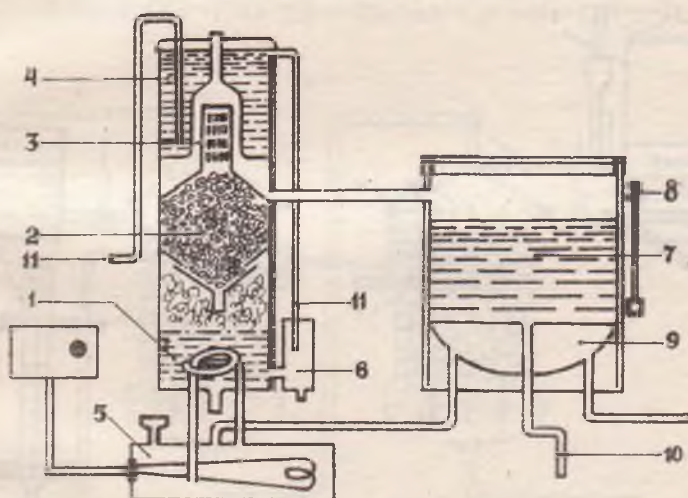


Fig. 55. Schema acvadistilatorului tip *IED-8*:

a — poziție generală; *b* — schemă:
1 — cazan; *2* — separator; *3* — condensator; *4* — refrigerent; *5* — încălzitor generator de vapori; *6* — compensator; *7* — colector pentru distilat; *8* — indicator de nivel; *9* — fund dublu pentru încălzirea colectorului; *10* — evacuarea distilatului; *11* — alimentarea cu apă potabilă

vasele se prelucrează cu soluție 1% fierbinte și acidulată de kaliu permanganat timp de 20—30 min (la 10 părți soluție de kaliu permanganat 1% se adaugă 6 părți soluție de acid sulfuric 1,5%).

După aceasta, vasele și tuburile se spală bine cu apă pentru injecții proaspăt purificată. La finele zilei de lucru apa din conducte și din vase se înlătură. Apa purificată poate fi păstrată în condiții aseptice nu mai mult de 72 ore.

Calitatea apei purificate se verifică conform cerințelor indicate de Farmacopee. În fiecare zi apa este supusă unui control calitativ, pentru a verifica lipsa de cloruri, sulfați și săruri de calciu, o dată la 3 luni — unui control chimic total în laboratorul de analiză, unde se verifică lipsa ionilor de amoniu, substanțelor reducătoare și anhidridei de carbon.

Apa purificată prin demineralizare. Apa poate fi demineralizată cu curent electric prin electroosmoză și cu ajutorul rășinilor schimbătoare de ioni. După conținutul de săruri, ea este mai pură decît apa distilată și de 6—10 ori mai puțin costisitoare. Aceste avantaje însă n-au lărgit sfera de folosire pe larg a apei demineralizate la prepararea formelor medicamentoase din cauza toxicității, conținutului de substanțe pirogene și a microorganismelor.

Calitatea apei demineralizate rămîne în funcție de modul de preparare a ei. Prin explorări științifice s-a constatat că rășinile

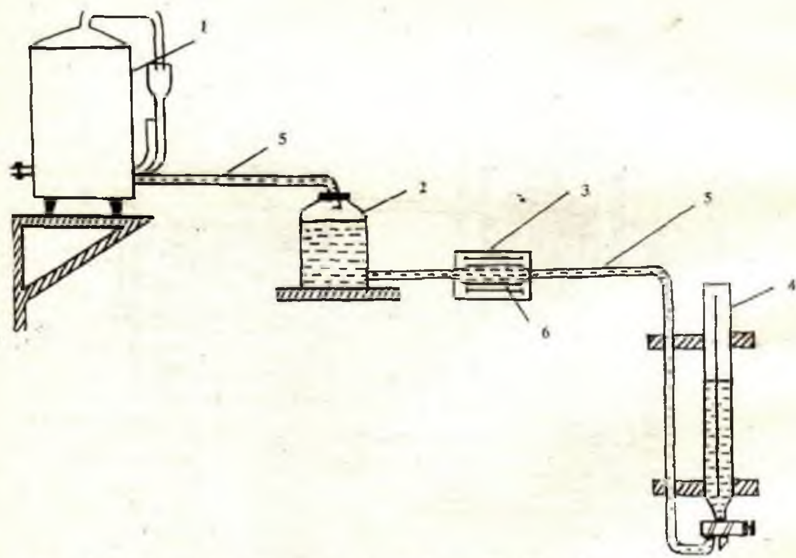


Fig. 56. Schema de alimentare cu apă purificată prin conductă:

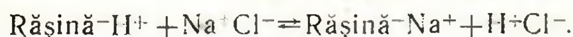
1 — acvadistilator; 2 — rezervor; 3 — lampă bactericidă; 4 — biuretă; 5 — tuburi de conectare (sticlă, inoxi, poiletilenă); 6 — tub din sticlă de cuarț

sintetice schimbătoare de ioni granulate, utilizate la demineralizarea apei, nu posedă proprietăţi toxice şi au capacitatea de a fixa substanţele pirogene, microorganismele şi toxinele. Purificarea de aceste substanţe la distilare se face în separatoarele acvadistilatoarelor: din aceste considerente, apa purificată prin demineralizare se recomandă spre folosire la prepararea formelor medicamentoase lichide (excepţie — soluţiile injectabile şi formele oftalmice).

Principiul metodei de obţinere a apei purificate prin demineralizare cu schimbători de ioni e bazat pe schimbul de cationi şi anioni, care sînt fixaţi de răşinile sintetice — compuşi cu masă moleculară mare. Demineralizarea are loc în coloane cu schimbători de ioni (fig. 57). Instalaţiile similare cele mai simple sînt constituite din două coloane — cu cationiţi şi anioniţi, traversate succesiv de apă.

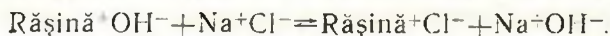
Cationiţii prezintă răşini cu conţinut de grupuri cu caracter acid, carboxilice sau sulfonice ($-COOH$; $-SO_3H$); denumirile comerciale: *Amberlite IR-1056, Permutit RS, CU-2* etc. Anioniţii sînt nişte produşi ai polimerizării aldehidei formice cu aminele; denumirile comerciale: *Dovex-2, AB-17* etc.

Sărurile din apa potabilă, în contact cu cationiţii, cedează acestora cationul eliberînd acidul, conform reacţiei:



$$\text{Răşină}^-H^+ + Na^+Cl^- \rightleftharpoons \text{Răşină}^-Na^+ + H^+Cl^-.$$

Contactînd cu sărurile prezente în apă, anioniţii fixează anionul, substituind oxhidrilul:



$$\text{Răşină}^+OH^- + Na^+Cl^- \rightleftharpoons \text{Răşină}^+Cl^- + Na^+OH^-.$$

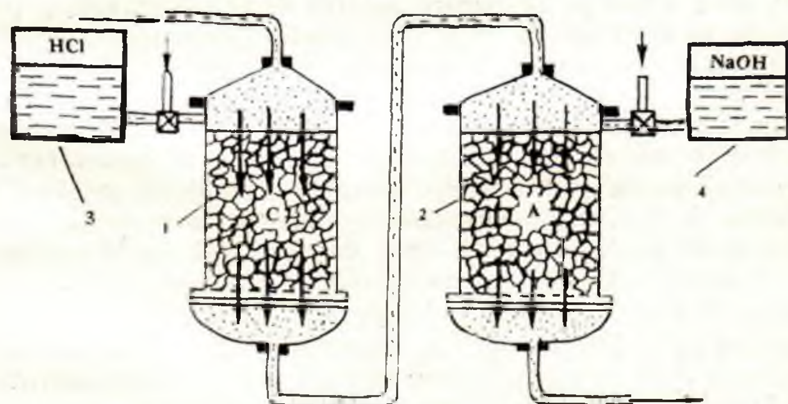
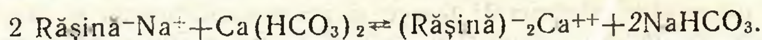


Fig. 57. Schema preparării apei purificate prin demineralizare:

1 — coloană cu cationit (*C*); *2* — coloană cu anionit (*A*); *3* — rezervor cu soluţie de HCl 3—5%; *4* — rezervor cu soluţie de NaOH 2—5%

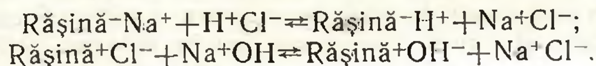
Schimbul reciproc de cationi poate avea loc conform reacției:



$$2\ Rășină^{-}Na^{+}+Ca(HCO_3)_2 \rightleftharpoons (Rășină)^{-}_{2}Ca^{++}+2NaHCO_3.$$

Carbonații sau bicarbonații rezultați sînt descompuși în mediu acid, iar bioxidul de carbon — exclus prin aerare sau fierbere.

După demineralizare, rășinile epuizate pot fi regenerate prin spălare, respectiv cu soluție de natriu hidroxid 2—5% și soluție de acid clorhidric 3—5%:



$$Rășină^{-}Na^{+}+H^{+}Cl^{-} \rightleftharpoons Rășină^{-}H^{+}+Na^{+}Cl^{-};$$
$$Rășină^{+}Cl^{-}+Na^{+}OH \rightleftharpoons Rășină^{+}OH^{-}+Na^{+}Cl^{-}.$$

Alcoolul etilic (Spiritus aethylicus) trebuie să corespundă cerințelor Farmacopeii de Stat, concentrațiile oficinale ale lui fiind 95, 90, 70 și 40%. El se folosește atunci cînd substanțele medicamentoase sînt insolubile sau hidrolizează în apă, cînd e prevăzută acțiunea curativă a solventului.

Etanolul dizolvă acizi, baze organice, alcaloizi și sărurile lor, uleiuri volatile și grase etc. Proprietățile bactericide ale lui se manifestă la concentrația de la 55 pînă la 70%: fiind solvent polar, se amestecă în orice proporție cu apa.

Alcoolul se amestecă cu apa degajînd căldură, cu contracție de volum și eliminare de gaze din soluție — urmare a unui proces chimic datorat solvatării (hidratării) moleculelor de alcool și formării unui hidrat cu trei molecule de apă: $C_2H_5OH \cdot 3H_2O^{-}$. Modificarea de volum este în funcție de concentrație, proporția de alcool și apă, de temperatură.

Alcoolul etilic este incompatibil cu oxidanții puternici ($KMnO_4$, HNO_3 etc.). Procesul de oxidare decurge destul de energic și poate fi însoțit de inflamare și chiar de explozie. Concentrația alcoolului este exprimată de obicei în procente-volum, mai rar în procente-masă (spre exemplu, concentrația de 70% volum ne arată că 100 ml de amestec de alcool-apă la temperatura de 20°C conțin 70 ml de alcool absolut, adică anhidru; analog la concentrația de 70% masă: în 100 g de amestec avem 70 g de alcool absolut). Capacitatea de dizolvare a alcoolului depinde de concentrația lui: alcoolul de 85% dizolvă circa 10% de ricin, cel de 70% — numai 1%, iar etanolul 40% practic nu-l dizolvă.

Dacă în rețetă concentrația alcoolului nu este indicată, se va lua etanol de 90%. Din farmacie alcoolul se eliberează la volum, dar evidența e dusă la masă: se recalculează unitățile de volum de alcool în unități de masă, conform unor tabele speciale.

Farmaciile recepționează alcool de concentrația 96,1—96,7%. La prepararea formelor medicamentoase se folosește de obicei alcool în concentrație de 90, 70, 60, 50 și 40%. Există, deci, necesi-

tatea de a face diferite calcule la diluarea lui. Procesul se efectuează la volum sau la masă. In diluarea la masă atît temperatura apei, cît și a alcoolului nu importă, iar la diluarea la volum temperatura etanolului inițial și a apei trebuiesc luate în considerație, deoarece schimbarea temperaturii duce și la schimbarea volumului amestecului de apă-alcool. Se va avea în vedere și efectul de contracție.

Cantitatea de apă necesară pentru diluarea etanolului niciodată nu se ia după diferența dintre volumul de amestec apă-alcool și volumul de alcool, întrucît volumul de apă-alcool va fi totdeauna mai mic decît suma aritmetică a ingredientelor. Efectul de contracție este însoțit de degajare de căldură, de aceea volumul de apă-alcool se măsoară numai după ce amestecul se răcește pînă la 20°C; toate măsurările și calculele tăriei și volumelor de alcool etilic și soluțiilor apoase trebuie făcute la aceeași temperatură.

Diluarea alcoolului la volum cu folosirea formulelor se face după relația:

$$x = V\frac{b}{a},$$

unde x este cantitatea alcoolului care se diluează, *ml;* V — volumul alcoolului de concentrația necesară, *ml;* a — concentrația la volum a alcoolului ce se diluează, %; b — concentrația la volum a alcoolului diluat, %.

Exempli causa:

De preparat 100 ml alcool de 70% din alcool de 96,3%.

Avem relația:

$$x = 100\frac{70}{96,3} = 72,7 \text{ ml}.$$

Se iau 72,7 ml alcool de 96,3% și se adaugă apă (după răcire pînă la 20°C), pînă la volumul constant 100 ml. Pentru a facilita calculele, pot fi folosite tabele alcoolmetrice anexate la Farmacopeea de Stat.

Diluarea alcoolului conform tabelului 2 din Farmacopee. In tabel sînt indicate cantitățile de alcool (concentrația de la 32% pînă la 96%) și apă (g), necesare pentru a căpăta 1 kg de alcool cu concentrațiile: 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 și 92%.

Exempli causa:

Ce cantități de alcool 96% și apă sînt necesare pentru a obține 2000 g de alcool 70%?

Calculăm cantitatea de alcool 96% (665,0 g × 2 = 1330,0 g), apoi cea de apă (335,0 g × 2 = 670 g).

Diluarea alcoolului conform tabelului 3. Folosind acest tabel, poate fi calculată cantitatea de apă în ml, care se adaugă la 1 l

de alcool (concentrația de la 35% pînă la 95%) ce trebuie diluat, pentru a căpăta concentrații de: 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85 și 90%.

Exempli causa:

Cîtă apă trebuie adăugată la 2 l de alcool 90% pentru a căpăta alcool de 70%.

Răspuns: 310×2=620 (ml).

Diluarea alcoolului conform tabelului 4. In acest tabel sînt indicate cantitățile de alcool (concentrația de la 35% pînă la 95%) și apă, în ml (la 20°C), necesare pentru a căpăta 1 l de alcool cu concentrațiile: 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80; 85; 90%. La alcătuirea tabelului, s-a ținut cont de efectul de contracție.

Exempli causa:

Ce cantități de alcool de 90% și apă sînt necesare pentru a căpăta 2000 ml de alcool 40%?

Calculăm:

alcool 90% 444×2=888 (ml);

apă 581×2=1162 (ml).

Diluarea alcoolului conform tabelului 5. In tabelul indicat sînt redate cantități de alcool (concentrația: de la 96,1% pînă la 96,5%) și apă, necesare pentru a căpăta 1 l de alcool cu concentrațiile: 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70; 75; 80, 85, 90 și 95%.

Exempli causa:

Ce cantități de alcool 96,3% și apă vor trebui pentru a obține 1000 ml de alcool 70%?

Calculăm:

alcool 96,3% 726,9 (ml);

apă 300,0 (ml)

1026,9 (ml).

Glicerolul (Glycerolum, Glycerinum). Acest solvent prezintă un lichid incolor, transparent, vîscos, cu gust dulce, reacție neutră, cu sau fără miros specific slab, folosit în tehnologia medicamentelor, se prepară din glicerol de dinamit, distilat și diluat cu apă pînă la densitatea 1,223—1,233 g/cm³ (86—90%). Glicerolul anhidru posedă proprietăți puternice de absorbție a apei, acționînd iritant asupra pielii.

Glicerolul este miscibil cu apă și alcoolul în orice proporții și nu se amestecă cu eterul, cloroformul, uleiurile grase. Are o putere remarcabilă de dizolvare pentru unii acizi minerali și organici, alcaloizi și sărurile lor, pepsină, materii pectice. Puterea dizolvantă a acestui solvent e în funcție de prezența grupurilor de hidroxil, datorită cărora el posedă proprietăți hidrofile puternice.

Capacitatea de dizolvare a glicerolului crește o dată cu temperatura. Trecerea în soluție a unor substanțe ca boraxul și acidul boric se datorește unor reacții chimice, în urma cărora rezultă solu-

ții acide. Creșterea solubilității în apă a unor substanțe organice poate fi atinsă prin adăugirea a 5—50% glicerol.

Solventul este incompatibil cu kaliul permanganat, acidul azotic, kaliul clorat, cu care formează amestecuri exotermice autoinflamabile și explozibile. Inactivează penicilina, tiamina.

Uleiurile vegetale (Olea pinguia) prezintă amestecuri de gliceride ale acizilor grași macromoleculari; se extrag din produse vegetale, mai ales din semințe și fructe uleioase, prin presare la rece. Se prescriu în linimente, picături auriculare și nazale și în injecții subcutane.

Uleiurile dizolvă ușor fenilsalicilatul, camfora, mentolul, fenolul cristalin, uleiurile eterice, unele vitamine etc. Dintre uleiurile vegetale mai frecvent se folosesc uleiurile de amigdale *(Oleum Amygdalarum)*, piersic *(Oleum Persicorum)*, floarea-soarelui *(Oleum Helianthi)*, arahide *(Oleum Arachidis)*, măsline *(Oleum Olivarum)*, sesam *(Oleum Sesami)*.

Se păstrează uleiurile vegetale în vase uscate, pline și bine astupate, la loc răcoros și ferit de lumină. Ele pot influența farmacocinetica substanțelor medicamentoase din formele medicamentoase, atenuînd de obicei procesele de distrucție hidrolitică a primelor și viteza lor de resorbție în organism.

Uleiul de parafină (Oleum vaselini, sau *Paraffinum liquidum)* se obține din țiței, după distilarea petrolului lampant. Este un lichid incolor, uleios, neutru și nepolar. Dizolvă substanțe nepolare sau slab polare (ulei, grăsimi), este miscibil în orice proporție cu eter, cloroform și nemiscibil cu ulei de ricin. Nu e solubil în apă, e aproape insolubil în alcool. Se păstrează în flacoane cu dop rodat, la loc ferit de lumină.

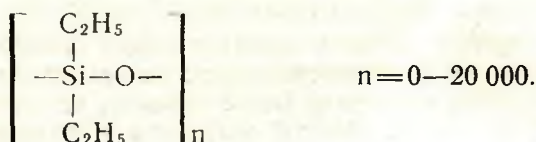
Polietilenglicolul (PEG), $HOCH_2—(CH_2—O—CH_2)_n—CH_2OH$ este un polimer al oxidului de etilen, higroscopic, miscibil cu apa, alcoolul, acetona și insolubil în eter cu masa moleculară 200, 300, 400, 500, 600. Este folosit mai ales PEG-400 — solvent bun pentru camfor, anestezină, atropină sulfat, acizii benzoic și salicilic, sulfadimezină, codeină etc. Este fiziologic inofensiv, inactivează fenolul acționînd ca antidot.

Eterul medicinal sau dietilic (Aether medicinalis) se dizolvă în 12 părți de apă, se amestecă în orice proporție cu alcoolul, cloroformul, uleiurile vegetale. Dizolvă rășinile și alte substanțe organice, este volatil și ușor inflamabil. În calitate de solvent se folosește extrem de rar.

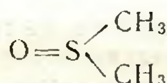
Eterul trebuie păstrat cu precauție (lista *B*), în vase de sticlă oranj bine astupate, la loc răcoros, departe de foc. Vaporii lui formează cu aerul amestecuri explozibile.

Esilonii prezintă polimeri lichizi cu conținut de atomi de siliciu, oxigen și radicali etilici, sînt incolori și transparenți. Se amestecă cu solvenți organici, uleiuri vegetale. Nu sînt miscibili cu apa, alcoolul (95%), glicerolul, uleiul de ricin. Dizolvă mento-

lul, camfora, metilsalicilatul, fenolul şi alte substanţe. Polimerul cu gradul de polimerizare egal cu 5 se numeşte *esilon-4*, iar cu gradul 12 — *esilon-5*. Structura generală a lor poate fi redată astfel:



Dimexidul (Dimexidum, Dimethyl sulfoxydum, DMSO) poate fi sub formă de lichid transparent incolor, cu temperatura de solidificare 16—18,4°C, sau cristale incolore, cu miros slab specific de usturoi şi gust arzător. Se amestecă în orice proporţii cu apa, procesul fiind însoţit de degajare de căldură. Este higroscopic, miscibil cu alcoolul şi acetona, practic insolubil în eter. Dizolvă uşor multe substanţe: penicilina, norsulfazolul, furazolidonul, cloramfenicolul, furaginul, acidul acetilsalicilic, hidrocortizonul etc. Structura e următoarea:



Una dintre proprietăţile principale ale dimexidului este penetrabilitatea sporită în celule şi vase prin mucoase şi pielea intactă, însoţită de antrenarea cu sine a substanţelor medicamentoase şi mărirea esenţială a acţiunii terapeutice a acestora. Solventul posedă şi proprietăţi antiinflamatoare, bactericide, antipiretice, urgentează procesele de vindecare a leziunilor deschise.

Mulţi solvenţi sînt absorbiţi prin piele, iar vaporii lor — prin aparatul respirator. Ei pot irita pielea şi mucoasele, provocînd creşterea secreţiei mucusului, lăcrimare, respiraţie greoaie, sufocare, exeme. Produşii volatili, de exemplu, precum şi unii eteri alifatici pot acţiona asupra sistemului nervos central ca narcotice cu efecte locale, provocînd paralizie. Iată de ce la prepararea remediilor ce conţin aceste substanţe se lucrează cu precauţie, folosind echipament de protecţie.

SOLUŢII MICROMOLECULARE (SOLUTIONES VERAE)

Se numesc soluţii amestecurile lichide omogene transparente formate din două sau mai multe substanţe, obţinute prin dizolvarea completă a unei sau cîtorva substanţe solide în lichid sau amestecarea substanţelor lichide. Sînt compuse din solvent *(solvens)* şi substanţa dizolvată *(solvendum)*, primul fiind substanţa care serveşte drept mediu pentru substanţa dizolvată şi avînd în formă pură aceeaşi stare de agregare ca şi soluţia. Majoritatea substanţelor dizolvate posedă în soluţii o anumită limită de solubilitate la temperatura dată şi în solventul dat.

Soluţiile pot fi nesaturate, saturate şi suprasaturate. Se numes-

te nesaturată soluția în care limita solubilității încă nu este atinsă, saturată — soluția care conține cantitatea maxim posibilă de substanță la temperatura dată. Dacă dizolvarea a avut loc la o temperatură ridicată și după răcire pînă la o temperatură anumită, soluția e mai concentrată decît cea saturată și se numește suprasaturată.

Soluțiile posedă anumite calități pozitive: absorbire destul de rapidă și deplină (biodisponibilitate mărită); diapazon larg de aplicare (intern, extern, parenteral); micșorarea acțiunii iritante a unor substanțe medicamentoase (bromizi, iodizi, etc.); mascarea gustului neplăcut al unor substanțe (folosirea corectorilor); tehnologie simplă de preparare. Concomitent, ele nu sînt lipsite și de unele dezavantaje: stabilitate chimică și microbiologică redusă (este cunoscut faptul că procesele de hidroliză, oxidoreducere, decarboxilare și altele se intensifică în soluții apoase, mai ales la păstrare); condiții mai puțin precise de dozare în comparație cu pulberile și comprimatele; dificultăți la transportare (în volume însemnate de lichid și ambalaj fragil).

Concentrația soluțiilor

Compoziția unei soluții poate fi examinată sub aspect calitativ, în funcție de componentele pe care le conține, și cantitativ, dependent de raportul dintre componente sau concentrație. În raport cu cantitatea de substanță dizolvată, se consideră că soluția are o anumită concentrație, care se exprimă prin raportul dintre cantitățile de substanță și solvent luate la volum sau la masă, temperatura fiind constantă.

Soluțiile se pot prepara: la masă (cînd substanța de dizolvat și solventul se iau în unități de masă), la masă-volum (cînd substanța de dizolvat se ia la masă, *g*, iar solventul — pînă la obținerea volumului necesar, *ml*) și la volum (cînd substanța de dizolvat se ia la volum, iar solventul — pînă la obținerea unui anumit volum de soluție). Prin urmare, concentrația procentuală a lor se exprimă la sută (*g* sau *ml*), în rapoartele *g/g, g/v, v/v*.

În rețete concentrația soluțiilor se exprimă diferit:

1) în procente;

Exempli causa: **Rp.:** *Sol. Natrii bromidi 3% 200 ml*
D. S. *Intern, cîte o lingură de 3 ori/zi.*

2) prin enumerarea individuală a cantității de substanță de dizolvat și a celei de solvent;

Exempli causa: **Rp.:** *Natrii bromidi 6,0*
Aquae purificatae 200 ml
M. D. S. *Intern, cîte o lingură de 3 ori/zi.*

Dacă se folosește acest mod de exprimare, aducerea volumului soluției la volumul total se notează în rețetă prin cuvîntul *ad* (pînă la).

Exempli causa: **Rp.:** *Natrii bromidi 6,0*
Aquae purificatae ad 200 ml

M. D. S. *Intern, cîte o lingură de 3 ori/zi.*

3) prin raportul dintre cantitatea substanţei dizolvate şi cantitatea de soluţie preparată;

Exempli causa: **Rp.:** *Sol. Natrii bromidi ex 6,0 200 ml*
D. S. *Intern, cîte o lingură de 3 ori/zi.*

4) prin raportul dintre cantitatea de substanţă medicamentoasă şi cantitatea de soluţie ce trebuie eliberată (dacă soluţia se prescrie în concentraţii foarte mici);

Exempli causa: **Rp.:** *Sol. Aethacridini lactatis 1:5000 500 ml*
D. S. *Extern, pentru spălarea plăgilor.*

Conform indicaţiilor Farmacopeii de Stat, dacă în prescripţia soluţiei nu-i indicat solventul, se prepară o soluţie apoasă, iar dacă e prescrisă apă, se ia numai apă purificată.

Dizolvarea: considerente teoretice

Prin unele trăsături soluţiile se aseamănă cu compuşii chimici: dizolvarea este însoţită totdeauna de degajare sau absorbţie de energie (căldură de dizolvare) şi de o modificare oarecare de volum. În majoritatea cazurilor, aceste schimbări de temperatură şi volum sînt neimportante, însă în unele sînt clar vizibile (de exemplu, micşorarea volumului şi încălzirea la amestecarea alcoolului cu apă, răcirea puternică a soluţiei la dizolvarea amoniului nitrat sau invers, încălzirea puternică la dizolvarea kaliului hidroxid).

În urma studierii profunde a unui şir de sisteme lichide, D. I. Mendeleev a stabilit că între moleculele componentelor soluţiei are loc o interacţiune chimică, de mare importanţă pentru proprietăţile soluţiilor. Cînd nu există o asemănare de structură chimică a legăturii dintre solvent şi substanţa de dizolvare, se pot produce legături chimice slabe între moleculele componentelor soluţiei (fenomen cunoscut sub numele *solvatare,* în cazul solventului apă — *hidratare;* produsele interacţiunii se numesc respectiv *solvaţi* sau *hidraţi*).

Solvaţii sau hidraţii sînt compuşi cu structură instabilă. Ei se formează cu atît mai uşor şi sînt cu atît mai stabili, cu cît moleculele substanţei dizolvate şi ale solventului sînt mai polare. În afară de solvaţi sau hidraţi, în soluţii mai există şi molecule libere de solvent.

Solvatarea trebuie considerată combinaţie chimică, realizată pe seama caracterului nesaturat, coordinativ al atomilor de oxigen ce dispun de perechi de electroni neparticipanţi, susceptibili de a fi folosiţi ca valenţe secundare. Solubilitatea substanţelor în diferiţi solvenţi depinde de polaritatea substanţelor dizolvate şi a solvenţilor; substanţele polare se dizolvă mai bine în solvenţi polari. Moleculele apei (care au legătură hidrogenică) şi moleculele tuturor substanţelor ce au legături ionice sînt polare; moleculele substanţe-

lor organice, însă (inclusiv ale majorității solvenților organici), au legături covalente și sînt nepolare.

In practică se aplică regula veche, stabilită prin experiență,— *Similia similibus solventur.* Sensul acestei reguli în lumina concepțiilor contemporane asupra structurii moleculelor constă în următoarele: dacă moleculele solventului sînt nepolare sau puțin polare (de exemplu eterul), în acesta se vor dizolva mai ușor substanțele cu molecule nepolare sau mai puțin polare; substanțele cu polaritate mai mare se vor dizolva mai greu, iar substanțele cu structură ionică vor fi insolubile. Și invers, în solventul cu polaritatea moleculelor pronunțată (de exemplu în apă) se dizolvă ușor, de regulă, substanțele cu molecule de tip polar sau ionic (parțial), iar substanțele cu molecule nepolare se dizolvă greu.

Solubilitatea substanțelor ce conțin atît grupuri polare (—OH; —NH_2; —SO_3H; —NO_2; —COOH; —COONa), cît și nepolare (radicalii alchili sau arili) depinde de grupurile ce predomină. Importă la dizolvarea substanței solide cristaline și temperatura ei de topire: substanțele cu temperatura de topire mai mare posedă solubilitate mai mică, iar solubilitatea substanțelor solide se schimbă în limite largi, dependent de originea solventului.

Conform teoriei solvaților, dizolvarea substanțelor polare în solvenți polari are loc sub influența atracției moleculelor sau ionilor cristalului de către moleculele solventului. Separarea moleculelor sau ionilor din rețeaua cristalină are loc pe contul energiei degajate în procesul solvatării sau hidratării (fig. 58).

La dizolvarea substanțelor nepolare în solvenți nepolari nu se constată formare de solvați; dizolvarea are loc, probabil, numai datorită difuziei, structura acestor soluții fiind mai simplă.

Procesul de dizolvare e strîns legat de difuzie. In soluții, ca și in gaze, însă cu mult mai încet, au loc procese de difuzie, datorită

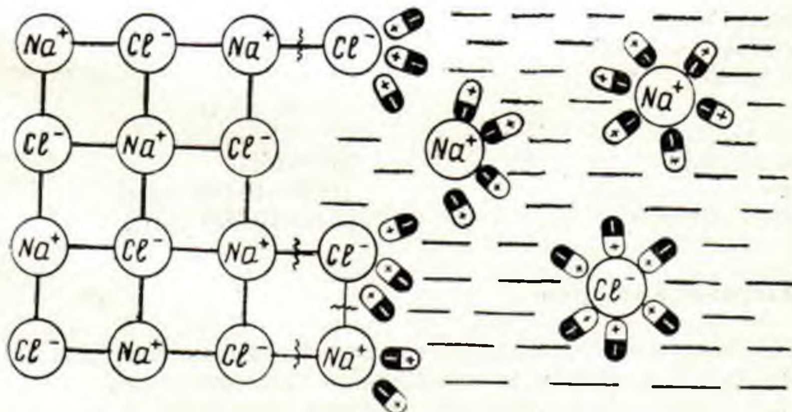


Fig. 58. Schema procesului de distrugere în apă a rețelei cristaline de natriu clorid

cărora se creează şi se menţine aceeaşi concentraţie a substanţei dizolvate în tot volumul soluţiei.

Pentru a grăbi procesul de dizolvare, se recurge de obicei la amestecarea lichidului. O dizolvare mai rapidă e posibilă la încălzirea lichidului sau la dizolvarea substanţelor solide în solvent fierbinte: o dată cu ridicarea temperaturii, creşte energia mişcării moleculelor şi scade stabilitatea reţelei cristaline a particulelor de substanţe dizolvate. La încălzire, se reduce şi viscozitatea unor solvenţi (de exemplu a uleiurilor grase), acestea devenind mai mobili. In practica farmaceutică se recurge la încălzirea lichidului sau la dizolvarea în solvent fierbinte la prepararea soluţiilor din substanţe medicamentoase ce nu se modifică sub acţiunea temperaturii ridicate (furacilină, acid boric etc.).

Viteza de dizolvare creşte şi atunci cînd substanţa de dizolvat este mărunţită fin; dat fiind mărirea suprafeţei de contact dintre solvent şi solid. Substanţele macrocristaline (de exemplu, cuprul sulfat, magneziul sulfat, colargolul, kaliul permanganat etc.) mai întîi se mărunţesc, deseori în prezenţa unor cantităţi mici de solvent.

Dizolvarea poate fi accelerată şi dacă substanţa de dizolvat se pune nu la fundul vasului, ci în stratul superior al solventului. Soluţia formată se lasă în jos şi suprafaţa solidului se spală incontinuu cu solvent pur. Această metodă de dizolvare se numeşte *per descensum* sau circulantă, şi se aplică mai ales la prepararea soluţiilor cu diferenţe mari de densitate a componentelor. In practica farmaceutică ea se foloseşte, de exemplu, la prepararea soluţiilor de iod.

Farmacopeea subînţelege prin solubilitatea substanţei partea ei ce poate fi dizolvată într-un număr de părţi de solvent. Deşi cifrele indicate de Farmacopee nu sînt exacte analitic, ele pot fi luate drept orientare satisfăcătoare pentru practică. Se exprimă solubilitatea astfel:

termenul uzual	**proporţia de solvent**
foarte uşor solubil	cel mult 1 parte
uşor solubil	1—10 părţi
solubil	10—30 părţi
puţin solubil	30—100 părţi
greu solubil	100—1000
foarte greu solubil	1000—10 000 părţi
practic insolubil	peste 10 000 părţi.

Prepararea soluţiilor

La prepararea soluţiilor, se execută diferite operaţii tehnologice, în funcţie de proprietăţile substanţelor medicamentoase, solubilitatea lor, stabilitatea la încălzire, calitatea solventului, destinaţia medicamentului. Tehnologia soluţiilor include următoarele operaţii principale: cîntărirea sau măsurarea substanţelor medicamentoase

şi a solvenţilor; dizolvarea; strecurarea sau filtrarea; ambalarea şi pregătirea pentru livrare.

Cîntărirea şi măsurarea. Dacă la prepararea soluţiei ingredientele se iau la masă, mai întîi se cîntăreşte într-un vas echilibrat solventul, apoi se adaugă substanţa de dizolvat cîntărită aparte. În ordinea inversă de cîntărire şi introducere a ingredientelor în vas e posibil adaosul unui surplus de solvent şi aderarea substanţelor solide la pereţii vasului, ceea ce dificultează procesul de dizolvare.

Soluţiile în masă-volum se prepară turnînd în cilindrul sau balonul cotat puţin solvent, la care se adaugă solidul. După dizolvarea lui completă, soluţia se aduce pînă la volumul necesar cu acelaşi solvent. În alte cazuri, substanţa solidă se dizolvă separat în volumul solventului calculat teoretic, prealabil măsurat cu biureta sau cilindrul.

Dacă soluţia conţine substanţe medicamentoase lichide, acestea se prescriu în mililitri; excepţie — lichidele vîscoase şi cu masă specifică mare (de exemplu glicerolul, cloroformul), care se prescriu în grame.

Dizolvarea. Sub formă de soluţii se prescriu substanţe variate, cu solubilitate diferită în apă şi alţi solvenţi. După cum s-a menţionat, solubilitatea substanţelor e în funcţie de natura loc chimică, proprietăţile solventului şi temperatură.

La prepararea soluţiilor se respectă următoarele reguli practice:

1) dacă substanţa medicamentoasă prescrisă în reţetă este prevăzută de Farmacopee sub formă de preparat cristalin sau disicat (natriu sulfat, magneziu sulfat, glucoză), pentru soluţie se ia preparatul cristalin;

2) substanţele foarte higroscopice (delicvescente) nu se iau în stare cristalină, ci sub formă de soluţii concentrate (de exemplu calciul clorid, care în stare cristalină absoarbe intens umezeala şi se topeşte la aer, fiind incomod pentru întrebuinţare; această substanţă se păstrează în farmacii sub formă de soluţii stoc 1:2, din care se prepară la necesitate prin diluare soluţii de anumită concentraţie);

3) substanţele cristaline (cupru sulfat, kaliu permanganat etc.) se triturează prealabil la mojar fără solvent sau cu o parte din aceasta;

4) substanţele ce se dizolvă lent, dar nu se discompun la temperatură ridicată se dizolvă în solvent fierbinte sau la încălzire (de exemplu, acidul boric, furacilina, calciul gluconat, natriul tetraborat etc.), acest lucru fiind permis numai în cazurile cînd ele sînt prescrise în cantităţi ce nu depăşesc limita lor de solubilitate la temperatura obişnuită, deoarece după răcirea soluţiei pot precipita;*

---

* Pentru a accelera procesul de dizolvare, se recurge adesea la agitare sau la amestecarea soluţiei cu o baghetă de sticlă.

5) dacă în componența soluției au fost prescrise substanțe cu solubilitate diferită, mai întîi se dizolvă substanța cu solubilitate redusă sau substanța prescrisă în cantitate mai mică, pentru a evita micșorarea solubilității generale (substanțele, solubilitatea cărora nu este aceeași în solvenți diferiți, se dizolvă aparte în solvenții respectivi, apoi soluțiile obținute se amestecă);

6) substanțele cu viscozitate mare se amestecă mai întîi cu o parte de solvent, apoi se adaugă restul solventului, totul se amestecă bine prin agitare;

7) lichidele volatile, mirositoare (de exemplu soluția de amoniac, formalina etc.) se adaugă la sfîrșit — în caz contrar e posibilă impurificarea cu ele a substanțelor care se adaugă ulterior. Substanțele volatile nu trebuie adăugate la lichidele calde.

Filtrarea și strecurarea. Se numește filtrare operația de separare a fazei lichide de cea solidă, realizată cu folosirea diferitelor materiale poroase, prin care trece lichidul. In practica farmaceutică filtrarea are drept scop înlăturarea impurităților mecanice străine din soluție, care nimeresc împreună cu substanțele dizolvate, solvenții de pe balanțe și alte dispozitive, ocupînd de obicei un volum foarte mic.

Distingem filtrarea propriu-zisă *(filtratio)*, cînd se are în vedere separarea din lichid a particulelor străine mari și mici, și strecurarea *(colatio)*, cînd se urmărește scopul de a separa numai particulele relativ mari.

Procesul de filtrare se bazează pe faptul că particulele solide din lichid cu diametrul mai mare decît al porilor materialului filtrant se opresc pe filtru la trecerea lichidului prin materialele poroase. Dacă soluția se filtrează prin materiale poroase (de exemplu hîrtie de filtru), importă îndeosebi adsorbția substanțelor medicamentoase din soluție de către materialul filtrant.

Cînd se filtrează lichidele apoase, hîrtia de filtru se încarcă cu electricitate negativă și adsoarbe ușor particulele cu sarcină pozitivă. Ea absoarbe alcaloizii, coloranții (albastru de metilen, etacridină lactat, verde de briliant), fermenții (pepsină), unele antibiotice. Vom menționa la fel că soluțiile cu conținut de oxidanți (de exemplu, kaliu permanganat, argint nitrat etc.) sînt reduse de celuloză. In soluțiile apoase ale bazelor hîrtia de filtru se gonflează.

Viteza sau debitul de filtrare în procesul filtrării se poate modifica dependent de presiunea la care se face filtrarea, dimensiunea porilor materialului filtrant, porozitatea și grosimea stratului de precipitat de pe filtru, viscozitatea lichidului. Debitul de filtrare poate fi calculat conform formulei Hogen—Poisseuille:

$$V = k\frac{S \cdot r^4 (P_1 - P_2)}{l \cdot \eta}$$

unde $k = \frac{\pi}{8}$; V exprimă viteza de filtrare, m/s; k — constanta; S — suprafața filtrantă, m^2; r — raza medie a porilor filtrului, m; P_1 — presiunea pe suprafața filtrului în contact cu amestecul de

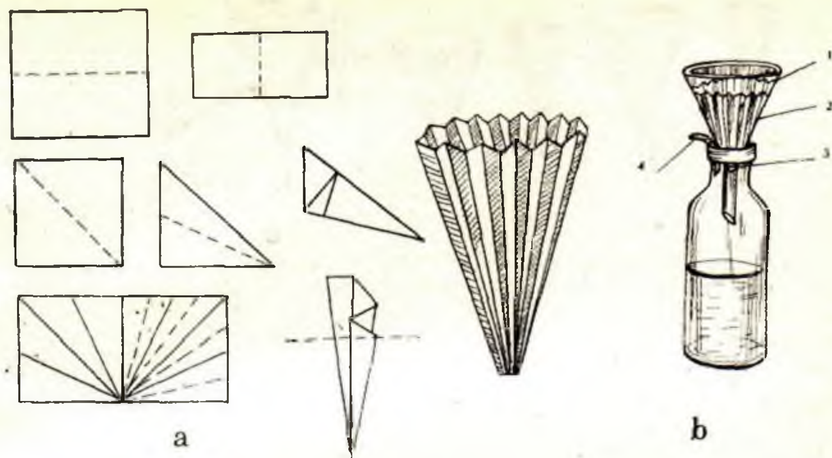


Fig. 59. Confecționarea filtrului plisat din hîrtie (a) și ajustarea lui în pîlnia de filtrare (b):

1 — pîlnie de sticlă; 2 — filtru plisat din hîrtie; 3 — tampon de vată; 4 — bandă de hîrtie

filtrat, *Pa*; P_2 — presiunea pe suprafața opusă a filtrului, *Pa*; l — grosimea filtrului, *m*; η — viscozitatea lichidului, $Pa \cdot S$. Debitul de filtrare este deci direct proporțional cu suprafața de filtrare, cu raza la puterea a patra a porilor, cu diferența presiunilor pe cele două suprafețe ale filtrului și invers proporțional cu grosimea stratului și cu coeficientul de viscozitate al lichidului de filtrat. Diferența presiunilor pe cele două suprafețe ale materialului filtrat influențează viteza de filtrare în cazul filtrării sub presiune redusă.

Toți factorii din ecuația de mai sus au stat la baza stabilirii diferitelor tipuri de filtre. S-a constatat că viteza de filtrare este relativ mică la filtrele de formă conică, deoarece lichidul curge numai prin vîrful filtrului și evită aproape total suprafața hîrtiei aderente de pîlnie. Pentru a o mări, se folosesc filtre cu suprafața de filtrare cît mai întinsă, precum și filtre plisate radial (fig. 59), suprafața filtrantă a cărora este aproximativ de două ori mai mare decît a filtrului conic. Filtrarea poate fi efectuată la presiune normală, scăzută (vid) sau mai mare decît cea atmosferică.

Viteza de filtrare a lichidelor cu viscozitate mare este mai mică, deoarece rezistența materialului filtrant este proporțională cu viscozitatea lichidului filtrant. In aceste cazuri, viscozitatea poate fi micșorată prin încălzirea lichidului filtrant (de exemplu. siropurile, uleiurile se filtrează calde sau prin filtre încălzite).

In dependență de proprietățile și cantitatea lichidului de filtrat, precum și de calitatea filtratului, se folosesc diferite materiale filtrante, care trebuie să posede următoarele proprietăți: porozitate (porii să aibă așa dimensiuni, încît particulele solide din lichid să se rețină pe filtru), stabilitate chimică în mediu care se filtrează, o anumită rezistență mecanică, proprietate adsorbantă redusă.

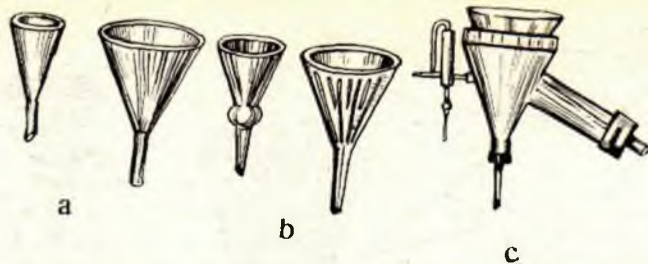


Fig. 60. Modele de pîlnii farmaceutice:
a — netede; *b* — fasonate; *c* — de filtrare la încălzire

La strecurarea lichidelor se folosesc mai frecvent vata, tifonul (cîteva straturi), mai rar pînza și alte țesături. Lichidele se filtrează de obicei prin hîrtie de filtru, uneori prin dispozitive speciale de sticlă și ceramică. Toate materialele filtrante trebuie să corespundă calitativ condițiilor standardelor de stat sau monografiilor farmacopeice respective.

Vata trebuie să fie degresată, destul de curată și cu fibre lungi, să nu conțină substanțe acide, alcaline și reducătoare; conținutul de impurități, cloruri, sulfați, săruri de calciu și coloranți este admis de Farmacopeea de Stat numai în cantități foarte mici. Din varietățile de vată higroscopică livrată, cea mai bună pentru strecurarea lichidelor este vata medicală (oftalmică), fabricată din bumbac de calitatea 1.

Tifonul trebuie să fie degresat, neapretat, să nu conțină impurități de amidon și alte substanțe; 1 cm^2 de tifon trebuie să aibă un anumit număr de fibre longitudinale și transversale.

Hîrtia de filtru trebuie să fie din celuloză pură, să nu aibă locuri întunecate sau transparente (cînd se examinează la lumină), să nu conțină impurități de lignină, amiloizi, cloruri, săruri de fier etc.

Soluțiile se filtrează și se strecoară prin pîlnii de volume variate, din materiale diferite. In practica farmaceutică se folosesc în special pîlnii de sticlă de două tipuri: cu unghi de deschidere 45° (farmaceutice) și 60° (chimice). Mai des aplicate sînt cele cu volumul 15, 50 și 100 ml. Pentru îndepărtarea impurităților ce ocupă în lichide un volum mic, sînt mai comode pîlniile farmaceutice.

Pe lîngă pîlniile netede, există așa-numitele pîlnii fasonate, cu bombare sferoidală la trecerea în partea îngustă (pentru introducerea vatei), cu muchii pe suprafața internă (pentru mărirea suprafeței de filtrare), destinate filtrării la încălzire etc. (fig. 60).

La filtrarea uleiurilor și altor lichide se folosesc pîlnii de aramă spoite, care se încălzesc cu apă fierbinte, vapori sau electricitate. Dacă filtrarea are loc la presiune scăzută, se folosesc de obicei pîlnii de sticlă speciale sau de porțelan (Bukhner), iar rarefierea necesară în recipient se face cu ajutorul pompei de vid.

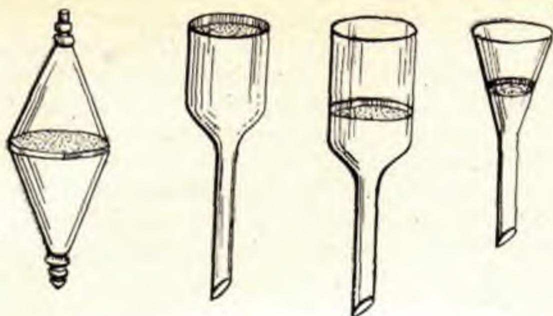


Fig. 61. Modele de filtru cu fund de sticlă poroasă

Tabelul **14**

Caracteristicele şi domeniile de aplicare a filtrelor de sticlă

Numărul	Porozitatea, μm	Aplicaţia
1	100—120	Strecurarea lichidelor
2	40—50	Filtrarea soluţiilor destinate intern sau extern
3*	20—30	Filtrarea picăturilor oftalmice
4*	6—10	Filtrarea soluţiilor injectabile.

In farmacii îşi găsesc aplicare tot mai largă filtrele de sticlă cu fund de sticlă poroasă (fig. 61), care exclud posibilitatea adsorbirii substanţelor dizolvate şi pierderea soluţiei filtrate. Ele sînt convenabile la filtrarea soluţiilor de alcaloizi, substanţe colorante şi fermenţi, care sînt adsorbiţi de hîrtie, precum şi a soluţiilor de oxidanţi, care reduc celuloza etc. Aceste filtre posedă un diametru al porilor diferit (tab. 14).



Fig. 62. Recipiente, ustensile şi accesorii pentru ambalarea soluţiilor

Ambalarea şi pregătirea pentru eliberare, verificarea calităţii. Ambalarea şi păstrarea neadecvată pot face ca forma medicamentoasă, chiar foarte bine pregătită, să-şi piardă eficacitatea. Pentru ambalarea soluţiilor se folosesc flacoane de diferită formă şi mărime, confecţionate din sticlă incoloră sau colorată. Flacoanele se închid bine cu dopuri de plută, polietilenă, cauciuc sau cu căpăcele de masă plastică etc. (fig. 62).

Flaconul şi dopul pentru ambalarea soluţiei se aleg din timp. Volumul flaconului trebuie să fie ceva mai mare decît volumul soluţiei prescrise — se va lua în consideraţie masa specifică a lichidului.

Lichidele nemiscibile cu apa (uleiurile) se eliberează în flacoane prealabil uscate, iar cele fotosensibile — în sticlă de culoare oranj.

Sub dopurile de plută şi cauciuc cu care se astupă vasele cu soluţii se pune un cerculeţ de hîrtie pergaminată sau celofan; dopul se fixează, în gîtul flaconului cu un căpăcel de hîrtie. Ambalajul astfel pregătit se verifică la ermecitate: la răsturnarea flaconului nu trebuie să se scurgă lichid prin dop.

Dacă soluţia conţine substanţe toxice, flaconul se sigilează, pe el se lipeşte eticheta: «A se comporta cu precauţie!»; se completează signatura.

Soluţia ambalată este etichetată respectiv, conform regulilor în vigoare, iar dacă necesită o comportare deosebită, pe flacon se lipesc etichete suplimentare (în special: «A feri de copii!», «A păstra la loc răcoros şi ferit de lumină» etc.).

Soluţiile posedă caractere organoleptice şi fizico-chimice specifice fiecărei substanţe în parte, dependent de natura componentelor. Dintre probele de calitate, pot fi aplicate: măsurarea volumului cu cilindru gradat potrivit; determinarea masei soluţiei prin cîntărire; stabilirea caracterelor organoleptice (claritate, miros, culoare, gust); controlul purităţii (lipsa particulelor străine); identificarea substanţelor active, solventului; dozarea principiilor active prin metode adecvate.

SOLUŢII APOASE

Soluţiile apoase se prepară prin metoda masă-volum, care prevede ca partea de masă de substanţă medicamentoasă *(g)* să se conţină în volumul prescris de soluţie *(ml)*. La prepararea soluţiilor prin această metodă se folosesc diferite vase de măsurat gradate după volum. Există cazuri deosebite de preparare a soluţiilor apoase.

Prepararea soluţiilor apoase prin diferite procedee de dizolvare

Exempli causa: Rp.: *Sol. Cupri sulfatis 2% — 200 ml*
D. S. *Extern, pentru irigări.*

Avem prescrisă o formă medicamentoasă lichidă — soluţie apoa-

să pentru uz extern, cu conținut de substanță cristalină ce se umectează slab.

Cuprul sulfat se dizolvă bine în apă (1:3), însă datorită faptului că cristalele se umectează slab cu apa, procesul de dizolvare decurge încet. Pentru a grăbi dizolvarea se aplică triturarea cristalelor cu apă fierbinte: 0,4 g cupru sulfat se triturează cu 200 ml apă fierbinte pînă la dizolvare. Soluția rezultată se filtrează prin filtru de hîrtie (este destinată pentru irigări) și se eliberează într-un vas de sticlă incoloră. Se etichetează pentru uz extern, indicîndu-se de a fi păstrată la loc răcoros. Se verifică calitatea soluției.

In același mod se prepară soluțiile apoase de alauni și magneziu sulfat.

Exempli causa: Rp.: *Sol. Furacilini 0,02% — 500 ml*
D. S. *Extern, pentru a clăti gîtul.*

Forma medicamentoasă lichidă prescrisă prezintă o soluție pentru uz extern, cu conținut de substanță greu solubilă în apă.

Furacilina se dizolvă greu în apă (1:4200), de aceea soluția se prepară în raportul 1:5000 la încălzire. Soluțiile de furacilină se mai prepară pe soluție izotonică de natriu clorid care sporește acțiunea farmacologică a acestei substanțe medicamentoase. In cazul examinat, se măsoară într-un vas 500 ml apă purificată, se adaugă **4,5** g natriu clorid și 0,1 g furacilină. Vasul se încălzește pînă la dizolvarea furacilinei. Soluția obținută se strecoară în flacon de sticlă incoloră. Se etichetează pentru uz extern.

Tot așa se prepară soluțiile apoase de acid boric, natriu tetraborat, etacridină lactat etc.

Exempli causa: Rp.: *Sol. Calcii gluconatis 10% — 200 ml*
D. S. *Intern, cîte o lingură de 3 ori/zi.*

Avem prescrisă o formă medicamentoasă lichidă — soluție apoasă, cu conținut de substanță greu solubilă.

Calciul gluconat se dizolvă greu la temperatură ordinară în apă (1:50), de aceea soluția se prepară la încălzire, însă ea se poate suprasatura, devenind tulbure. Pentru a obține soluții transparente, se aplică cărbunele activat (pulbere), în proporție de 3—5% la partea de masă prescrisă în rețetă.

Intr-un vas de sticlă termostabilă se măsoară 190 ml de apă (coeficientul de mărire a volumului la calciu gluconat este 0,5 ml/g; volumul apei va constitui $200-(0{,}5\times20)=190$ ml), se adaugă 20,0 g calciu gluconat și 1,0 g cărbune activat. Totul se fierbe la foc domol 10—15 min.

Soluția obținută se filtrează fierbinte prin hîrtie de filtru. In caz de necesitate, după răcire soluția se aduce cu apă în cilindru pînă la cota de 200 ml. Se etichetează pentru uz intern.

Prepararea soluţiilor apoase cu oxidanţi

In practica farmaceutică, mai frecvent se întîlnesc soluţiile apoase de kaliu permanganat şi argint nitrat — oxidanţi puternici, care se descompun uşor în prezenţa diferitelor substanţe organice. Cazurile principale de descompunere pot fi: apa purificată, microflora, materialul filtrant etc., de aceea e mai bine ca substanţele menţionate să fie dizolvate în flaconul de livrare în apă proaspăt purificată, prealabil filtrată şi încălzită pînă la 40—60°C. In caz de necesitate, soluţiile finite se filtrează prin filtrul de sticlă nr. 1 sau nr. 2.

Soluţiile de kaliu permanganat în cantităţi mai mari de 1% se prepară prin triturarea cristalelor de substanţă la mojar, cu cîteva porţiuni de apă proaspăt purificată fierbinte şi filtrată. După un timp, soluţia limpezită se toarnă într-un cilindru gradat, iar cristalele de substanţă din mojar se tritureazā cu noi porţiuni de apă. Operaţia se repetă pînă ce kaliul permanganat va fi cantitativ în soluţie.

Soluţia rezultată se aduce cu apă pînă la cotă şi se livrează în flacon de sticlă întunecată. Metoda de dizolvare descrisă permite de a ne lipsi de bioxidul de mangan existent în substanţă, care serveşte drept catalizator la descompunerea ei sub acţiunea luminii.

Exempli causa: **Rp.:** *Sol. Kalii permanganatis 4% 50 ml*
D. S. *Extern, la prelucrarea plăgilor.*

Forma medicamentoasă lichidă prescrisă e o soluţie apoasă nedozată, pentru uz extern, cu conţinut de substanţă colorantă cristalină greu solubilă în apă rece, cu proprietăţi de oxidant.

Deoarece concentraţia soluţiei depăşeşte 1%, ea se prepară după cum s-a menţionat anterior: 2,0 g de kaliu permanganat se tritureazā într-un mojar curat cu apă fierbinte şi filtrată, pînă se obţin 50 ml de soluţie. Produsul finit se livrează în flacon de culoare întunecată şi se etichetează pentru uz extern. La prepararea soluţiei, se ţine cont de regulile de lucru cu substanţe colorante.

Exempli causa: **Rp.:** *Sol. Argenti nitratis 0,1% 200 ml*
D. S. *Intern, cîte o lingură de 3 ori/zi, cu 15 min înainte de mîncare (la ulcer cronic de stomac).*

Forma medicamentoasă lichidă prescrisă nu e altceva decît o soluţie apoasă dozată, pentru uz intern, cu conţinut de substanţă toxică (păstrată conform listei *A*), avînd proprietăţi de oxidant, uşor solubilă în apă(în reţetă substanţa se subliniază cu creion roşu). La prepararea soluţiei se va ţine cont de regulile de lucru cu substanţe toxice, se vor verifica dozele.

In flaconul de livrare de culoare întunecată se toarnă 200 ml de apă proaspăt purificată şi filtrată, în care se dizolvă 0,2 g argint nitrat. Soluţia se filtrează, în caz de necesitate, prin filtrul de sticlă nr. 1 sau nr. 2. Se etichetează pentru uz intern. Flaconul se sigilează, se lipesc pe el etichetele: «A se comporta cu precauţie!»;

«A păstra la loc rece și ferit de lumină»; «A feri de copii!». Se scrie signatura.

Prepararea soluțiilor apoase cu substanțe ce formează compuși complecși ușor solubili în apă

Soluțiile apoase de iod (iod iodurat). Iodul cristalic este foarte greu solubil în apă (1:5000), însă în practica medicală este nevoie de soluții apoase de iod de concentrații nu mai mici de 1%. Prepararea soluțiilor apoase de iod se bazează pe proprietatea iodului de a forma compuși complecși (KI_3) cu soluțiile concentrate de kaliu sau natriu iodid. Din aceste considerente, soluțiile apoase de iod se prescriu de obicei împreună cu kaliu iodid. Dacă, însă, acesta nu e prescris, el se va lua, totuși, în cantitate dublă în raport cu iodul.

Mai des sînt folosite soluțiile apoase de iod Lugol, pentru uz intern și extern. Ele se prescriu în următoarele componente:

	pentru uz intern (5%)	*pentru uz extern (1%)*
iod	5,0	1,0
kaliu iodid	10,0	2,0
apă purificată	pînă la 100 ml.	pînă la 100 ml.

Exempli causa: **Rp.:** *Sol. Lugoli 30 ml*
D. S. *Intern, cîte 5 picături de 2 ori/zi, administrate cu lapte (în hipertireoză).*

Forma medicamentoasă lichidă prescrisă e o soluție apoasă pentru uz intern, cu conținut de iod și kaliu iodid, în urma interacțiunii cărora se formează un compus complex solubil în apă. Pentru uz intern, soluția prescrisă se prepară în concentrație de 5%: 3,0 g kaliu iodid se dizolvă în 15—20 picături de apă (1 ml), în soluția concentrată obținută se dizolvă 1,5 g iod.

Iodul se cîntărește cu precauție (în contact cu pielea poate provoca arsuri), în loc separat, respectînd regulile de lucru cu substanțele colorante. După dizolvarea completă a iodului, se adaugă apă pînă la obținerea a 30 ml soluție, care se strecoară prin vată prealabil spălată cu apă fierbinte sau prin filtru de sticlă (soluție de oxidant). Se livrează în flacon de culoare întunecată, închis cu un dop de cauciuc sau polietilenă (iodul distruge dopurile de plută). Se etichetează pentru uz intern.

Soluțiile cu mercur diclorid. Se folosesc ca remedii cu proprietăți antiseptice puternice (soluție de 0,1%, sub formă de aplicație pe piele și 0,01—0,02% — aplicație pe mucoase).

Mercurul diclorid este solubil în apă rece (1:18,5), ușor solubil în apă fierbîndă (1:3) și etanol (1:4). Prepararea soluțiilor din această substanță medicamentoasă se bazează pe proprietatea mercurului diclorid de a forma compus complex ușor solubil în apă cu natriu clorid (în cantități echivalente: Na_2HgCl_4). Concomitent natriu clorid reține procesul de hidroliză a substanței, sporește stabilitatea soluției și slăbește acțiunea iritantă asupra țesuturilor.

E x e m p l i c a u s a: **Rp.:** *Sol. Hydrargyri dichloridi 1:1000 500 ml*
D. S. *Extern, pentru dezinfecție.*

Forma medicamentoasă lichidă prescrisă în rețeta examinată e o soluție pentru uz extern, cu conținut de substanță deosebit de toxică (lista *A*).

Se prepară în modul următor: în 500 ml apă fierbinte se dizolvă 0,5 g natriu clorid și 0,5 g mercur diclorid (respectînd regulile de lucru cu substanțe toxice), apoi se adaugă 2—3 picături soluție de fuxină sau eozină. Flaconul se sigilează. Se etichetează pentru uz extern. Se lipesc etichete auxiliare: «Otravă!», «A se comporta cu precauție!»; «Mercur diclorid». Pe etichetă se indică obligatoriu în limba națională denumirea soluției, concentrația ei și modul de întrebuințare.

Soluțiile cu osarsol prezintă forme medicamentoase lichide apoase-glicerolice, pentru uz extern, cu conținut de substanță toxică.

E x e m p l i c a u s a: **Rp.:** *Osarsoli 1,5*
Iodi 0,06
Kalii iodidi 0,3
Natrii hydrocarbonatis 0,95
Glyceroli 15,0
Aquae purificatae 20 ml
M. f. solutio
D. S. *Extern, pentru tampoane.*

Osarsolul este foarte puțin solubil în apă. Substanța este însă dizolvabilă în soluții alcaline: se dizolvă în soluție de natriu hidrocarbonat (dacă în rețetă nu este indicat, la 1,0 g osarsol se iau 0,4 g natriu hidrocarbonat).

La prepararea rețetei examinate, în cîteva picături de apă se dizolvă 0,3 g kaliu iodid, apoi în soluția concentrată obținută se dizolvă 0,06 g iod. Se dizolvă în 20 ml apă, apoi 0,95 g natriu hidrocarbonat, iar în soluția rezultată — 1,5 g osarsol, respectînd regulile de lucru cu substanțe toxice. Ambele soluții se amestecă, se adaugă 15,0 g glicerol.

Preparatul se livrează în flacoane de culoare brună, sigilat și etichetat pentru uz extern. Eticheta auxiliară: «A se comporta cu precauție!». Se eliberează cu signatură.

Diluarea soluțiilor farmacopeice standarde

Soluțiile farmacopeice standarde se diluează în conformitate cu indicațiile Farmacopeii de Stat, Comitetului Farmacopeic sau ale actelor normative în vigoare. Ele prezintă soluții apoase ale substanțelor medicamentoase, cu concentrație standardă indicată de Farmacopee.

Toate soluțiile farmacopeice se amestecă bine cu apă, de aceea diluarea lor nu prezintă dificultăți. Pentru comoditatea calculelor, e convenabil de a împărți soluțiile farmacopeice în trei grupuri (tab. 15).

Tabelul 15

Soluțiile farmacopeice standarde

Grupul	Denumirea	Farmacopeea de Stat	Conținutul procentual
I	Acidum hydrochloricum	X, mnf. 17	24,8—25,2% hidrogen clorid (HCl)
	Acidum hydrochloricum dilutum	X, mnf, 18	8,2—8,4% hidrogen clorid
II	Sol. Ammonii caustici	IX, mnf. 494	9,5—10,2% amoniac
	Acidum aceticum	X, pag. 908—909	99,8%; 30% acid acetic
III	Formalinum (sol. Formaldehydi)	X, mnf, 619	36,5—37,5% aldehidă formică
	Liquor Burovi (Sol. Alumini subacetatis)	X, mnf. 285	7,6—9,2% aluminiu subacetat
	Liquor Kalii acetatis (Sol. Kalii acetatis)	VIII, mnf. 321	33—35% kaliu acetat
	Perhydrolum (Sol. Hydrogenii peroxydi concentrata)	IX, mnf. 495	27,5—31% hidrogen peroxidat
	Sol. Hydrogenii peroxydi diluta	X, mnf, 621	2,7—3,3% hidrogen peroxidat

În rețete, soluțiile farmacopeice se prescriu în diferite concentrații. La diluarea lor se ține cont de modul de prescriere și de concentrația substanțelor medicamentoase în soluțiile inițiale.

Soluțiile de acid clorhidric de diferite concentrații se prepară din acid clorhidric diluat (8,3%), considerîndu-l unitate. Acidul clorhidric concentrat se folosește numai pentru uz extern și numai cînd este special indicat în rețetă. În celelalte cazuri se folosește numai acid clorhidric diluat.

Exempli causa: **Rp.:** *Sol. Acidi hydrochlorici 6% 100 ml*
D. S. *Extern, soluție Demianovici nr. 2, pentru aplicații pe piele.*

Avem de preparat o formă medicamentoasă lichidă — soluție farmacopeică standardă, pentru uz extern.

În flaconul de livrare se măsoară 94 ml apă, la ea se adaugă 6 ml acid clorhidric concentrat (conținutul de hidrogen clorid — 24,8—25,2%). Luînd în considerație lipsa în farmacie a acidului clorhidric concentrat, se folosește acid clorhidric diluat (conținutul de hidrogen clorid — 8,2—8,4%). În flaconul de livrare se măsoară 82 ml apă, se adaugă la ea 18 ml acid clorhidric diluat. Flaconul se etichetează pentru uz extern.

Operația se efectuează în camera de depozitare, unde se păstrează acidul clorhidric (se interzice păstrarea acidului clorhidric diluat în camera de preparare a medicamentelor). Pentru prepararea formelor medicamentoase cu conținut de acid clorhidric, se recomandă a folosi numai soluția de 1:10 (0,83%) a acestui acid, care se prepară din acid clorhidric diluat, considerat unitate.

Exempli causa: **Rp.:** *Sol. Acidi hydrochlorici 2% 200 ml*
D. S. *Intern, cîte o lingură de 3 ori/zi, înainte de masă.*

Rețeta indică o formă medicamentoasă lichidă — soluție farmacopeică standardă, pentru uz intern.

Se verifică dozele acidului clorhidric (lista *B*). In flaconul de livrare se măsoară 160 ml apă, se adaugă din sistemul de biurete 40 ml soluție de acid clorhidric 1:10 (0,83%). Flaconul se etichetează pentru uz intern.

Soluțiile de amoniac și acid acetic se prepară din soluțiile standarde de amoniac (9,5—10,5%) și acid acetic concentrat (99,8%) și diluat (30%), reieșind din conținutul de facto al principiilor active.

Exempli causa: **Rp.:** *Iodi*

Natrii iodidi aa 2,0
Glyceroli 20,0
Sol. Acidi acetici 40% ad 100,0
M. f. solutio
D. S. *Extern, soluția Berejnoi. Se aplică pe pielea degetelor la picioare ca remediu antimicotic.*

Avem a prepara o formă medicamentoasă lichidă — soluție farmacopeică standardă, pentru uz extern, cu conținut de iod și natriu iodid, la interacțiunea cărora se formează un compus complex solubil în apă.

In cazul examinat soluția se prepară la masă. Calculăm cantitatea de acid acetic concentrat pentru prepararea soluției:

$$100,0-(2,0+2,0+20,0)=76,0 \text{ g } (40\%).$$

Soluția concentrată de acid acetic se diluează conform relației:

$$x=m_s\cdot\frac{b}{a},$$

unde x este cantitatea de soluție concentrată, *g*; m_s — masa cantității de soluție prescrisă în rețetă, *g*; b — concentrația soluției cerute în rețetă, %; a — concentrația soluției inițiale, %.

$$x=76,0\,\frac{40,0}{99,8}=31,0 \text{ g}.$$

Calculăm cantitatea de apă:

$$76,0-31,0=45,0 \text{ g}.$$

Natriul iodid se dizolvă în 20 picături de apă (1 ml); în soluția concentrată obținută se dizolvă iodul (se cîntărește cu precauție în loc separat, respectînd regulile de lucru cu substanțele colorante). La soluția rezultată se adaugă glicerolul, apa și, cu precauție, acidul acetic concentrat. Preparatul finit se livrează în flacon de culoare brună. Dacă medicul nu indică concentrația, se eliberează soluție de acid acetic 30%.

Exempli causa: **Rp.:** *Sol. Ammonii caustici 1% — 200 ml*
D. S. *Extern, pentru respirații în caz de leșin.*

Avem o formă medicamentoasă lichidă — soluţie farmacopeică standardă, pentru uz extern, cu caracter volatil.

Deducem cantitatea de soluţie de amoniac:

$$x=\frac{200\cdot 1}{10}=20\ ml$$

şi cantitatea de apă:

$$200-20=180\ ml.$$

În flaconul de livrare se măsoară 180 ml apă, la care se adaugă cu precauţie 20 ml soluţie de amoniac. Preparatul finit se etichetează pentru uz extern. Dacă medicul nu indică în prescripţie concentraţia, se livrează soluţie de amoniac 10%.

Soluţiile de aldehidă formică, hidrogen peroxidat, aluminiu subacetat şi kaliu acetat pot fi prescrise în reţete sub denumirile convenţionale (farmacopeice), precum şi sub denumirile chimice. Dacă ele sînt prescrise sub denumirea convenţională, soluţiile iniţiale se consideră în calcule drept unitate (100%), iar cînd sînt indicate denumirile chimice de o anumită concentraţie, calculele respective se fac ţinînd cont de conţinutul real al principiilor active.

Exempli causa: **Rp.**: *Sol. Formalini 3% — 100 ml*
D. S. *Extern, pentru ştergerea mîinilor.*

Forma medicamentoasă lichidă prescrisă prezintă o soluţie farmacopeică standardă, pentru uz extern, sub denumire convenţională.

In flaconul de livrare de culoare brună se măsoară 97 ml apă, la care se adaugă 3 ml formalină (cu conţinut de aldehidă formică 37±0,5%). Soluţia rezultată se etichetează pentru uz extern.

Dacă concentraţia aldehidei formice în soluţia standardă e mai mică decît 37,0 (presupunem, 33%), calculele necesare se fac reieşind din conţinutul de *facto*, aplicînd coeficientul de recalculare: 37:33=1,1. Deci, în exemplul examinat vom lua: soluţie de aldehidă formică 3×1,1=3,3 ml şi apă purificată 96,7 ml.

Exempli causa: **Rp.**: *Sol. Formaldehydi 10% 200 ml*
D. S. *Extern, pentru prelucrarea încălţămintei.*

Avem o formă medicamentoasă lichidă — soluţie farmacopeică standardă, pentru uz extern, prescrisă sub denumirea chimică.

Soluţia de aldehidă formică (37±0,5%) se diluează conform relaţiei:

$$x=V\cdot\frac{b}{a},$$

unde x este cantitatea de soluţie concentrată, *ml; V* — volumul cantităţii de soluţie prescrisă în reţetă, *ml; b* — concentraţia soluţiei cerută în reţetă, %; *a* — concentraţia soluţiei iniţiale, %.

Avem:

$$x=200\frac{10}{37,5}=53,3\ ml.$$

Volumul de apă: 200—53,3 ml = 146,7 ml.

In flaconul de livrare de culoare brună se măsoară 147 ml apă, se adaugă 53 ml soluţie de aldehidă formică. Preparatul se etichetează pentru uz extern.

Exempli causa: **Rp.**: *Perhydroli 5,0*
Aquae purificatae 15 ml
D. S. *Extern, cîte o linguriţă la 1 pahar de apă, pentru gargare.*

Forma medicamentoasă lichidă examinată e o soluţie farmacopeică standardă, pentru uz extern, prescrisă sub denumire convenţională.

In flaconul de livrare de culoare brună se cîntăresc 5,0 g perhidrol (27,5—31% hidrogen peroxidat), la care se adaugă 15,0 ml apă purificată. (Se lucrează cu precauţie!) Soluţia se etichetează pentru uz extern.

Cînd concentraţia hidrogenului peroxidat în perhidrol depăşeşte 31% (36—39%), el se diluează, pînă la 30% (concentraţie farmacopeică). După aceasta, substanţa poate fi socotită unitate; în rest, la calcule se reiese din concentraţia de facto.

Exempli causa: **Rp.**: *Sol. Hydrogenii peroxydi 2% 100 ml*
D. S. *Extern, pentru prelucrarea mîinilor.*

Avem o formă medicamentoasă lichidă — soluţie farmacopeică standardă, prescrisă sub denumirea chimică, destinată pentru uz extern.

Diluarea se efectuează conform relaţiei cunoscute, reieşind din conţinutul de facto al hidrogenului peroxidat:

$$x=100\ \frac{2}{3}=66,6\ ml.$$

Volumul de apă:

$$100-66,6=33,4\ ml.$$

Avem, deci:

$$x=100\frac{2}{36}=5,5\ g.$$

Apă purificată se adaugă pînă la 100,0 ml.

In flaconul de livrare de culoare brună se măsoară 33,4 ml apă şi 66,6 ml soluţie diluată de hidrogen peroxidat (3%) sau se cîntăresc 5,5 g perhidrol (conţinutul de hidrogen peroxidat —36%) şi se adaugă apă purificată pînă la 100,0 ml. Se etichetează pentru uz extern.

Dacă în reţetă este prescrisă soluţie de hidrogen peroxidat fără

a indica concentrația, se livrează soluție diluată de hidrogen peroxidat (3%). Iar dacă se prepară soluție de hidrogen peroxidat 3% ca produs semifinit, se adaugă ca stabilizator 0,05% natriu benzoat.

PREPARAREA FORMELOR MEDICAMENTOASE LICHIDE FOLOSIND SISTEMUL DE BIURETE

Metoda masă-volum de preparare a formelor medicamentoase lichide include aplicarea unor garnituri speciale de dispozitive de măsurat (biurete, pipete, baloane gradate), a soluțiilor concentrate de rezervă pregătite prealabil, o anumită organizare a muncii. Biuretele farmaceutice sînt gradate în unități de volum (ml).

Biureta farmaceutică prezintă un tub cilindric de sticlă, înzestrat în partea inferioară cu un robinet de sticlă în două căi, orificiile de scurgere fiind așezate sub unghi. Biureta se unește prin tuburi de sticlă cu vasul de alimentare.

Biuretele farmaceutice pot avea volumul de 10, 25, 60, 100 și 200 ml. Lungimea lor pentru toate volumele este egală cu 450 mm, avînd diametre diferite (fig. 63).

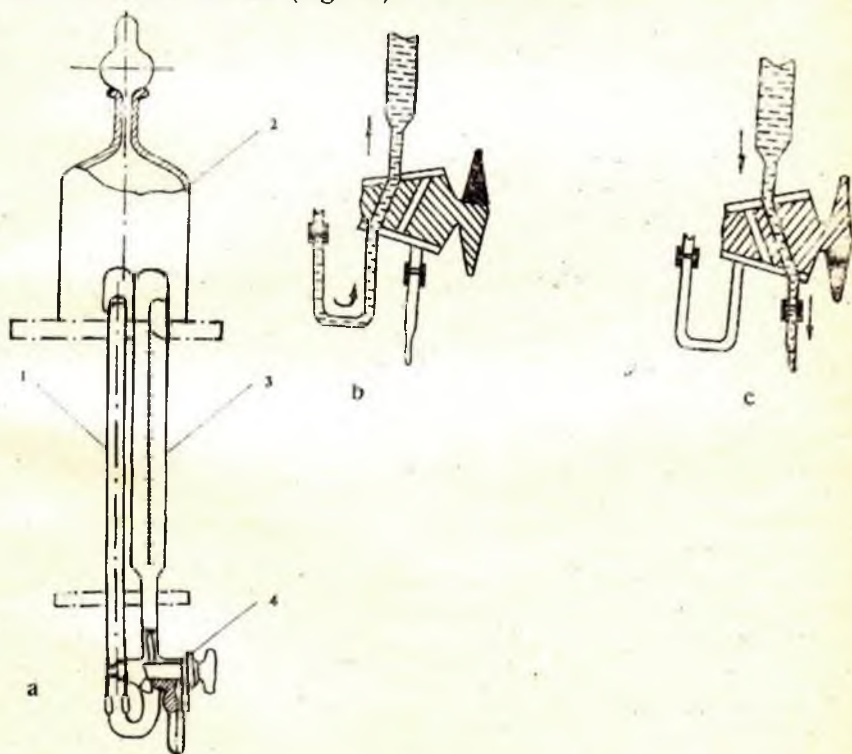


Fig. 63. Biuretă farmaceutică conectată la vasul de alimentare (a) și schema robinetului în poziție de umplere cu lichid (b) și de evacuare a acestuia (c): *1* — tub de conectare din sticlă; *2* — vas de alimentare; *3* — biuretă; *4* — robinet de sticlă în două căi

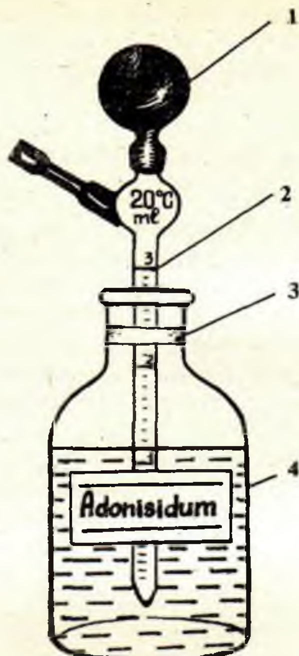


Fig. 64. Pipetă farmaceutică:
1 — balonaş de cauciuc; *2* — tub gradat; *3* — inel de cauciuc; *4* — vas pentru lichid.

Pipeta farmaceutică prezintă un dispozitiv aplicat la măsurarea volumelor mici de lichid. Ea constă dintr-un tub gradat cu balonaş de cauciuc şi tubus în partea superioară, precum şi dintr-un vas pentru lichid. Se gradează pipetele pentru 3, 6, 10, 15 ml lichid, se introduc în vase cu capacitatea 100 şi 250 ml (fig. 64).

Dispozitivele de măsurat pentru sistemele de biurete se fabrică în cîteva garnituri (20, 16 şi 8 biurete şi un număr respectiv de pipete). Se mai livrează *aparte garnituri pentru măsurarea apei purificate*, din două biurete (cu capacitatea 25 şi 200 ml) unite cu un vas de alimentare.

Garniturile de biurete se montează pe suporturi rotunde rulante metalice cu robinete diafragmice de polietilenă (fig. 65).

Sistemul de biurete a fost inventat de savanţii ruşi şi folosit pentru prima oară în 1912, în farmaciile Casei Spitaliceşti din Peterburg. În prezent el este aplicat pe larg în farmacii, întrucît sporeşte de cîteva ori productivitatea muncii la prepararea medicamentelor şi contribuie la ameliorarea calităţii producţiei farmaceutice.

SOLUŢII CONCENTRATE

Se pregătesc prealabil de o anumită concentraţie (1:5, 1:10, 1:20 etc.), nomenclatura lor fiind determinată de caracterul prescripţiilor mai frecvent repetate. La prepararea acestor soluţii se vor evita

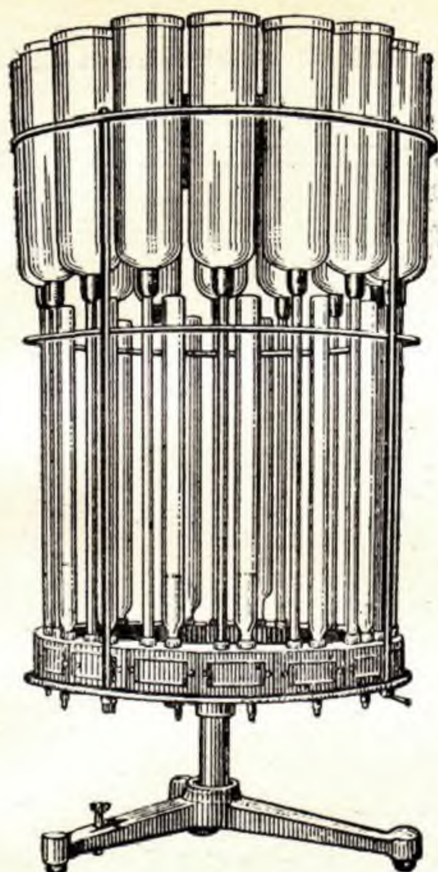


Fig. 65. Sistem de biurete

concentraţiile apropiate de cele saturate, deoarece la scăderea temperaturii soluţiei o bună parte din substanţa dizolvată poate precipita.

Conform regulilor în vigoare, soluţiile concentrate se prepară în condiţii aseptice prin metoda masă-volum. Se păstrează în vase cu dopuri de sticlă sterilizate. Se conservează la o temperatură ce nu depăşeşte 25°C sau la frigider (3—5°C). Vasul cu soluţie concentrată se etichetează, cu indicaţia denumirii soluţiei şi concentraţiei, numărului seriei, datei preparării şi numărului analizei.

Termenele maxime de păstrare a unor soluţii, fixate în dependenţă de stabilitatea lor, variază în limite largi (de la 2 pînă la 20 de zile). Soluţiile trebuie supuse analizei chimice calitative şi cantitative: schimbarea culorii, tulburarea, apariţia fulgilor, eflorescenţei semnalizează alterarea preparatului.

Tabelul 16

Coeficienţii de mărire a volumului soluţiei apoase la dizolvarea substanţelor medicamentoase

Denumirea substanţelor medicamentoase	Coeficientul de mărire a volumului, ml/g
Acidum aminocapronicum	0,79
Acidum ascorbinicum	0,61
Acidum boricum	0,68
Acidum citricum	0,62
Acidum glutaminicum	0,62
Aethazolum	0,66
Aethylmorphini hydrochloridum	0,76
Argenti nitras	0,18
Amizylum	0,80
Amylum	0,68
Analginum	0,68
Antipyrinum	0,85
Barbitalum-natrium	0,64
Benzylpenicillinum-natrium	0,68
Calcii chloridum	0,58
Calcii gluconas	0,50
Calcii lactas	0,67
Carbamidum	0,73
Chinini hydrochloridum	0,81
Cholini chloridum	0,89
Chlorali hydras	0,76
Chloraminum B	0,61
Collargolum	0,61
Coffeinum-natrii benzoas	0,65
Dibazolum	0,82
Dicainum	0,86
Dimedrolum	0,86
Extractum Adonidis vernalis siccum standartisatum (1:1)	0,60
Extractum Alhtaeae siccum standartisatum (1:1)	0,61
Ephedrini hydrochloridum	0,84
Euphyllinum	0,70
Glucosum anhydricum	0,64
Glucosum crystalinum	0,69
Gelatina medicinalis	0,75
Gelatosum	0,73
Hexamenthylentetraminum	0,78
Iodum (în soluţie de kaliu iodid)	0,23
Isoniazidum	0,72
Kalii bromidum	0,27
Kalii chloridum	0,37
Kalii iodidum	0,25
Kalii permanganas	0,36
Magnesii sulfas	0,50
Mesatonum	0,77
Methylcellulosum	0,61
Natrii acetas	0,71
Natrii acetas anhydricum	0,52
Natrii benzoas	0,60
Natrii bromidum	0,26
Natrii citras	0,48
Natrii chloridum	0,33

1	2
Natrii hydrocarbonas	0,30
Natrii hydrocitras	0,46
Natrii iodidum	0,38
Natrii nitras	0,38
Natrii nitris	0,37
Natrii nucleinas	0,55
Natrii para-aminosalicylas	0,64
Natrii salicylas	0,59
Natrii sulfas	0,53
Natrii tetraboras	0,47
Natrii thiosulfas	0,51
Novocainamidum	0,83
Novocainum	0,81
Norsulfazolum-natrium	0,71
Osarsolum (în soluţie de natriu hidrocarbonat)	0,67
Papaverini hydrochloridum	0,77
Pachycarpini hydroiodidum	0,70
Pepsinum	0,61
Phenolum purum	0,90
Phethanolum	0,79
Pilocarpini hydrochloridum	0,77
Plumbi acetas	0,30
Polivynilpyrrolidonum	0,81
Polivynolum	0,77
Protargolum	0,64
Piridoxini hydrochloridum	0,71
Resorcinum	0,79
Saccharosum	0,63
Spasmolytinum	0,86
Streptocidum solubile	0,54
Streptomycini sulfas	0,58
Sulfacylum-natrium	0,62
Tanninum	0,65
Thiamini bromidum	0,61
Trimecainum	0,89
Zinci sulfas cristalinum	0,41

La prepararea soluţiilor concentrate se folosesc baloane cotate, cilindri sau baloane, aplicînd în ultimul caz tabele de calcul alcătuite pe baza densităţii soluţiilor.

Exempli causa:

De preparat 1000 ml de soluţie natriu bromid 20%.

Soluţia se prepară, de obicei, în balon cotat. Intr-o cantitate mică de apă se dizolvă natriul bromid, ţinînd cont de apa de cristalizare din substanţă (1,5%). Se cîntăresc apoi 203,0 g de substanţă, la care se adaugă apă pînă la cotă (1000 ml). Soluţia rezultată se filtrează.

Dacă în farmacii lipsesc baloanele cotate, soluţia se prepară prin metoda masă-volum, folosind la calcul coeficientul de mărire a volumului (tab. 16).

Coeficientul de mărire a volumului pentru natriu bromid consti-

tuie 0,26 ml/g. Volumul de soluție pe care îl vor ocupa 203,0 g natriu bromid va fi: 203,0 g×0,26 ml/g=52,18 ml (52 ml). Volumul de apă necesar pentru prepararea soluției va constitui: 1000—52,0= =948,0 (ml).

Dacă lipsesc vase cotate, soluția se prepară la masă. Densitatea soluției de natriu bromid constituie 1,1488 g/ml. Aflăm masa soluției: $m=V\cdot\rho=1000$ ml·1,1488 g/ml=1148,8 g. Deci, cantitatea de apă va fi egală cu: 1148,8—203,0=945,8 (g).

In funcție de rezultatul analizei cantitative, soluțiile concentrate se diluează sau se mai concentrează cu substanță medicamentoasă solidă pînă la concentrația necesară.

Exempli causa: *S-au preparat 3 l soluție de natriu bromid 20%. Concentrația de facto 23%.*

Calculăm cantitatea de apă necesară pentru a obține soluție de 20%. La calcul folosim următoarea relație:

$$x=\frac{A\,(C-B)}{B},$$

unde x este volumul de apă necesar pentru diluarea soluției, *ml; A* — volumul de soluție preparat, *ml; B* — concentrația necesară a soluției, %; C — concentrația de facto a soluției, %.

Avem:

$$x=\frac{3000\,(23-20)}{20}=450\ (ml).$$

Admitem că s-a obținut 1000 ml de soluție natriu bromid cu concentrația 18%. Calculăm cantitatea de substanță ce trebuie dizolvată pentru a primi soluție cu concentrația de 20%, folosind relația:

$$x=\frac{A\,(B-C)}{100\cdot\rho-B},$$

unde x este cantitatea de substanță solidă, *g; A* — volumul de soluție preparat, *ml; B* — concentrația necesară a soluției, %; C — concentrația de facto a soluției, %; ρ — densitatea soluției, g/cm^3 (g/ml).

Avem:

$$x=\frac{1000\,(20-18)}{100\cdot 1{,}1488-20}=21{,}04\ (g).$$

Ținînd cont de apa de cristalizare (1,5%), se vor lua 21,35 g natriu bromid.

Soluțiile rezultate după diluare sau concentrare se analizează din nou: devierile la concentrații nu trebuie să depășească ±2% pentru concentrația de pînă la 20% (10%=9,8—10,2%), ±1% — pentru concentrații mai mari de 20% (30%=29,7—30,3%).

Formele medicamentoase lichide pentru uz intern şi extern se prepară prin metoda masă-volum şi se livrează la volum *(ml)*. Pentru a evita formarea incompatibilităţilor farmaceutice, la cantitatea de apă prescrisă se adaugă substanţele medicamentoase solide, apoi soluţiile concentrate ale substanţelor, preparatele extractive etc.

La prepararea mixturilor compuse, soluţiile concentrate se adaugă la cantitatea de apă calculată în ordinea prescrisă. Soluţiile substanţelor toxice (lista *A*) şi puternic active (lista *B*) se adaugă la cantitatea de apă în primul rînd.

Preparatele extractive (tincturile, extractele lichide) soluţiile alcoolice, siropurile şi apele aromatice se adaugă la soluţia apoasă în ultimul rînd, respectînd următoarea consecutivitate: lichidele apoase nemirositoare şi nevolatile, lichidele alcoolice în ordinea creşterii concentraţiei alcoolului, lichidele mirositoare şi volatile.

Lichidele cu conţinut de uleiuri eterice (picăturile de anason şi amoniac, elixirul pectoral, soluţia alcoolică de citral, tinctura de mentă etc.) se adaugă la mixtură amestecate prealabil cu sirop (dacă e prescris în reţetă) sau cu o cantitate egală de mixtură.

Volumul total al formelor medicamentoase lichide se determină prin sumarea volumelor componentelor lichide. Volumul preparatelor alcoolice extractive se sumează la volumul soluţiei apoase sau al apei.

Exempli causa: Rp.: *Codeini 0,2*
Adonisidi 2 ml
T-rae Valerianae 10 ml
Sol. Calcii chloridi 10% 200 ml
M. D. S. *Intern, cîte o lingură de 3 ori/zi.*

Volumul total va fi: 200 ml+10 ml+2 ml=212 ml.

Dacă în reţetă se indică *«pînă la un anumit volum» (ad)*, volumul substanţelor lichide prescrise se include în volumul soluţiei apoase.

Exempli causa: Rp.: *Codeini phosphatis 0,2*
Natrii bromidi
Kalii bromidi aa 4,0
T-rae Convallariae 6 ml
T-rae Belladonnae 3 ml
Sol. Nitroglycerini gtts. XII
Aquae purificatae ad 200 ml
M. D. S. *Intern, cîte o lingură, în acces.*
Volumul total: 200 ml.

Substanţele medicamentoase solide, prescrise în mixtură în cantitate sumară ce nu depăşeşte 3%, în lipsa soluţiilor concentrate ale lor se adaugă la volumul măsurat de apă sau alt lichid. Volu-

mul total al mixturii va creşte neesenţial şi nu va depăşi limitele admise.

E x e m p l i c a u s a: **Rp**.: *Antipyrini 1,0*
Natrii bromidi 2,0
T-rae Valerianae
Extr. Grataegi fluidi $\overline{aa}$ 3 ml
Aquae purificatae 100 ml
M. D. S. *Intern, cîte o lingură de 3 ori/zi.*

La dizolvarea 1,0 g antipirină volumul total se va mări doar cu 0,85 ml (coeficientul de creştere a volumului —0,85 ml/g), a unei cantităţi similare de natriu bromid — cu 0,5 ml (0,25 ml/g$\times$$\times$2,0=0,5 ml). Volumul total al ambelor substanţe va atinge 1,35 ml, iar al mixturii — 106 ml. Pentru el limitele de abatere admise sînt $\pm$3% sau 3,18 ml, deci nu sînt depăşite.

La prepararea mixturilor cu conţinut de substanţe uscate în cantităţi ce ating 3% şi mai mult, se folosesc soluţiile lor concentrate. In lipsa lor mixtura se prepară în cilindru gradat sau se determină volumul de apă necesar pentru dizolvare prin calcule, cu aplicarea coeficientului de mărire a volumului. Adăugarea substanţelor uscate la lichidul măsurat în cantităţi ce depăşesc 3% este inadmisibilă, deoarece volumul mixturii se va schimba esenţial şi devierile vor depăşi limitele admise.

E x e m p l i c a u s a: **Rp**.: *Natrii bromidi 3,0*
Glucosi 60,0
Sol. Calcii chloridi 5% 200 ml
M. D. S. *Intern, cîte o lingură de 3 ori/zi.*

Volumul total al mixturii constituie 200 ml; ea poate fi preparată din soluţii concentrate: în flaconul pentru eliberare se măsoară 45 ml apă, 15 ml soluţie natriu bromid 20%, 120 ml soluţie glucoză 50% şi 20 ml soluţie calciu clorid 50%.

În lipsa soluţiei concentrate de glucoză, mixtura se prepară prin metoda masă-volum. Se calculează cantitatea de apă, reieşind din coeficientul de mărire a volumului la dizolvarea a 66,0 g glucoză (cu conţinutul a 10% apă de cristalizare). La dizolvare, 66,0 g glucoză vor ocupa volumul de 45,0 ml (0,69$\times$66,0). Cantitatea de apă necesară pentru prepararea a 200 ml de mixtură: 200 ml — (20 ml+15 ml+45,0 ml)=120 ml. Se măsoară 120 ml apă, în care se dizolvă 66,0 g glucoză (la încălzire). Soluţia rezultată se strecoară în flaconul de eliberare, unde se adaugă soluţiile concentrate de natriu bromid şi calciu clorid.

Siropurile, apele aromatice şi alcoolul etilic de diferită concentraţie se măsoară şi se eliberează după volum *(ml)*, în cantităţile prescrise de medic.

Dacă apele aromatice în mixturi servesc ca solvenţi, este inadmisibilă folosirea soluţiilor concentrate ale substanţelor prescrise în reţetă.

Lichidele vîscoase (glicerolul, uleiurile grase, uleiul de vazeli-

Tabelul 17

Densitatea unor lichide vîscoase utilizate în tehnologia medicamentelor

Denumirea	Densitatea, g/ml
Benzylii benzoas medicinalis	1,0478
Chloroformium	1,474—1,483
Dimexidum	1,101
Ether medicinalis	0,714—0,717
Glycerolum	1,225—1,235
Methylii salicylas	1,178—1,185
Oleum Amygdalarum	0,913—0,918
Oleum Eucalypti	0,910—0,930
Oleum Helianthi	0,920—0,930
Oleum Menthae piperitae	0,900—0,910
Oleum Persicorum	0,914—0,920
Oleum Ricini	0,948—0,968
Oleum Terebinthinae rectificatum	0,855—0,863
Oleum Vaselini	0,875—0,890
Pix liquida Betulae	0,925—0,950
Polyaethylenoxydum-400	1,125
Vinylinum	0,903—0,921

nă, siliconii, gudronul de mesteacăn etc.) şi lichidele cu masă specifică mare sau mică (cloroform, eter, uleiuri eterice etc.) se eliberează la masă *(g)*, nemijlocit în flaconul de livrare. Dacă e necesar de a determina volumul acestor lichide, se ia în consideraţie densitatea lor (tab. 17).

TEHNOLOGIA MIXTURILOR CU CONŢINUT DE SUBSTANŢE MEDICAMENTOASE PÎNĂ LA ŞI MAI MULT DE 3%

Un moment important în tehnologia mixturilor este determinarea volumului total şi calculele cantităţilor de apă şi soluţii concentrate. Volumul total se apreciază prin sumarea volumului de lichide prescrise în reţetă. Dacă cantitatea de solvent este indicată «*pînă la un anumit volum*» *(ad)*, volumul lichidelor va fi socotit în volumul solventului.

Cînd concentraţia substanţelor medicamentoase solide din prescripţie depăşeşte în sumă 3%, iar în farmacie lipsesc soluţiile lor concentrate, volumul de solvent poate fi calculat prin următoarea relaţie:

$$V_{solv.} = V_{f.m.} - (V_{conc.} + V_{lich.} + m_1 \cdot k_1 + m_2 k_2 \ldots + m_n k_n),$$

în care $V_{solv.}$ exprimă volumul solventului, *ml*; $V_{f.m.}$ — volumul total al formei medicamentoase, *ml*; $V_{lich.}$ — volumul sumar al ingredientelor lichide, *ml*; m_1, m_2, m_n...— cantităţile de substanţe medicamentoase solide pentru dizolvare, *g*; k_1, k_2, k_n — valorile coeficienţilor de mărire a volumului, corespunzătoare substanţelor medicamentoase, *ml/g*.

Exempli causa: **Rp.:** *Antipyrini*
Kalii bromidi

Natrii bromidi aa 4,0
Tincturae Convallariae 5 ml
Aquae purificatae ad 150 ml
M. D. S. *Intern, cîte o lingură de 3 ori/zi.*

In rețetă e prescrisă o formă medicamentoasă lichidă — mixtură opalescentă, cu conținut de substanță puternic activă (antipirină), substanțe fotosensibile (natriu bromid și kaliu bromid), tinctură alcoolică de lăcrimioară.

Se verifică dozele prescrise de antipirină. Din calcule reiese că volumul total al mixturii va constitui 150 ml. Pentru a o prepara, folosim: 20 ml soluție natriu bromid (20%) (1:5) și 20 ml soluție kaliu bromid (20%) (1:5). Volumul apei: 150—(20 ml+20 ml+ + 5ml) = 105 ml; concentrația antipirinei nu depășește **3%**.

Intr-un balon se măsoară 105 ml apă, în care se dizolvă 2,0 g antipirnă. Soluția rezultată se strecoară în flacon de livrare de culoare brună. Din sistemul de biurete se măsoară cîte 20 ml de soluții concentrate natriu bromid și kaliu bromid, apoi, cu pipeta farmaceutică, 5 ml de tinctură de lăcrimioară. Flaconul se etichetează pentru uz intern cu mențiunea «A agita înainte de administrare», «A păstra la loc rece și ferit de lumină».

Exempli causa: Rp.: *Analgini 5,0*
Barbitali-natrii 2,0
Spiritus aethylici 20 ml
Natrii bromidi 3,0
Aquae purificatae 180 ml
M. D. S. *Intern, cîte o lingură de 3 ori/zi.*

Avem prescrisă o formă medicamentoasă lichidă — mixtură cu conținut de substanțe puternic active (analgină, barbital-natriu), substanță sensibilă la lumină (natriu bromid) și lichid ușor volatil (alcool etilic). Se verifică dozele prescrise de analgină și barbital-natriu. Se calculează volumul total al mixturii (va constitui 200 ml).

La prepararea mixturii se folosește soluție concentrată de natriu bromid 20% (1:5) — 15 ml. Soluțiile concentrate de analgină și barbital-natriu în farmacie lipsesc; concentrația lor sumară în mixtură depășește 3%. Deci, la calcularea volumului de apă se consideră și valorile coeficienților de mărire a volumului. Volumul apei va fi: 200—(15+20)+(0,68×5)+(0,64×2)=160 ml.

Se măsoară în balon 160 ml apă, în care se dizolvă analgina și barbitalul-natriu. Soluția obținută se strecoară în flacon de livrare de culoare brună, la ea se adaugă 15 ml soluție natriu bromid (20%) și 20 ml alcool etilic (90%). Se etichetează pentru uz intern și se eliberează cu signatură (alcoolul etilic este la evidență cantitativă).

Exempli causa: Rp.: *Natrii hidrocarbonatis*
Natrii benzoatis aa 0,5
Liquoris Ammonii anisati 4 ml

Sirupi sacchari 10 ml
Aquae Menthae ad 100 ml
M. D. S. *Intern, cîte o lingură de 3 ori/zi.*

Avem prescrisă o formă medicamentoasă lichidă — mixtură opalescentă, cu conținut de licoare de anason și amoniac. În calitate de solvent e indicată apa de mentă.

Prin calcule aflăm că volumul total al mixturii va constitui 100 ml. În cazuri similare, folosirea soluțiilor concentrate și a coeficienților de mărire a volumului este inadmisibilă, deoarece ca solvent este prescrisă apa de mentă și volumul ei nu trebuie micșorat. Se calculează volumul apei de mentă: 100—10+4=86 ml.

Se măsoară 86 ml apă de mentă, în care se dizolvă succesiv natriu hidrocarbonat și natriu benzoat. Amestecul rezultat se strecoară în flaconul de livrare, se adaugă la el siropul de zahăr și licoarea de anason și amoniac, prealabil amestecate. Preparatul se etichetează pentru uz intern, cu mențiunile: «A agita înainte de administrare», «A păstra la rece».

SOLUȚII NEAPOASE

În practica medicală sînt aplicate pe larg soluții alcoolice, glicerolice, uleioase ale diferitelor substanțe mecidamentoase, mai ales pentru uz extern. La prepararea lor importă deosebit puritatea substanțelor medicamentoase inițiale, ale solvenților și vaselor folosite, deoarece filtrarea sau strecurarea soluțiilor glicerolice și uleioase este latentă, în funcție de viscozitatea mare a acestora și pierderea în procesul filtrării a unei cantități importante de soluție. Se prepară aceste soluții nemijlocit în flacoanele de livrare prealabil uscate.

Soluțiile alcoolice *(Solutiones alcoholicae)*

Alcoolul etilic se folosește pentru dizolvarea mai multor substanțe (acizi organici, baze, rășini, uleiuri eterice, iod, alcaloizi etc.), precum și ca remediu curativ, în special pentru uz extern (dezinfectant, iritant, răcoritor, pentru comprese etc.). Dacă în rețetă lipsesc indicațiile despre concentrația alcoolului, se folosește cel de 90%. Concentrația necesară, dacă lipsește în farmacie, se prepară din alcool de 96,1—96,7% prin diluție cu apă.

În practica medicală, sub formă de soluții alcoolice, dependent de solubilitate, se folosesc mai ales următoarele substanțe medicamentoase: anestezină — 1:4,5 (95%), 1:5 (90%), 1:10 (70%); camforul — ușor solubil (95%), 1:1 (90%); acidul salicilic — 1:3 (90%), 1:5,5 (70%) — latent solubil; levomicetina — ușor solubilă (95%), 1:7 (70%); mentolul — 1:0,25 (95% și 90%); eritromicina — ușor solubilă în alcool; streptomicina — 1:35 (90%), (70%) — latent solubilă.

Substanța medicamentoasă se dizolvă în alcool direct în flaco-

nul de livrare; se introduce în el pînă la turnarea alcoolului, dat fiind că gîtul flaconului umectat cu alcool dificultează procesul. Dacă substanţa de dizolvat în alcool are volum mare, ea se introduce în flacon cu o pîlnie uscată, iar de conţine impurităţi — se strecoară prin vată uscată.

Soluţiile alcoolice se prepară prin metoda masă-volum şi se eliberează în ml. Alcoolul etilic se livrează în ml şi în cantităţile prescrise în reţetă. La prepararea soluţiilor alcoolice coeficienţii de mărire a volumului nu se iau în consideraţie. Valorile coeficienţilor de mărire a volumului se folosesc numai la analiza formei medicamentoase.

Exempli causa: Rp.: *Laevomycetini 3,0*
Acidi salicylici 1,5
Camphorae 1,0
Spiritus aethylici 50 ml
Tincturae Calendulae 10 ml
M. D. S. *Extern, pentru aplicaţii pe piele.*

Avem o formă medicamentoasă lichidă — soluţie alcoolică, cu conţinut de substanţe medicamentoase solubile în alcool, fotosensibile, precum şi tinctură alcoolică de calendulă.

Se prepară astfel: în flaconul de livrare de culoare brună prealabil uscat se introduc cu pîlnia uscată cantităţile de substanţe prescrise, se adaugă 50 ml alcool etilic 90% (medicul n-a indicat concentraţia) şi 10 ml tinctură de calendulă. Preparatul se etichetează pentru uz extern, cu menţiunea «A se păstra la loc răcoros şi ferit de lumină». Se eliberează cu signatură.

Indiferent de faptul că concentraţia substanţelor medicamentoase în soluţia alcoolică este mai mare de 9%, se vor elibera 50 ml alcool etilic 90% — cantitatea prescrisă în reţetă. Pentru a calcula volumul soluţiei alcoolice, luat în consideraţie la analiza formei medicamentoase, se vor folosi coeficienţii de mărire a volumului (tab. 18):

$V_{f.m.} = 50 + 10 + (3{,}0 \times 0{,}66) + (1{,}5 \times 0{,}77) + (1 \times 1{,}03) = 64$ (ml).

Exempli causa: Rp.: *Anaesthesini 2,0*
Acidi borici 1,5
Picis liquidae 5,0
Olei Ricini 2,5
Spiritus aethylici 96% ad 50 ml
M. D. S. *Extern, pentru aplicaţii pe piele.*

Forma medicamentoasă lichidă prescrisă prezintă o soluţie alcoolică, cu conţinut de anestezină şi acid boric (solubile în alcool), cu gudron de mesteacăn şi ulei de ricin (lichide vîscoase miscibile cu etanolul).

Volumul soluţiei constituie 50 ml. Pentru a calcula volumul de etanol, determinăm volumele ingredientelor. Volumul a 2,5 g ulei de ricin este 2,6 ml ($V = m : \rho = 2{,}5 : 0{,}950 = 2{,}6$ ml), a 5,0 g gudron

Tabelul 18

Coeficienţii de mărire a volumului soluţiei alcoolice la dizolvarea substanţelor medicamentoase

Denumirile substanţelor	Concentraţia alcoolului, %	Coeficientul de mărire a volumului, ml/g
Acidum acethylsalicylicum	90	0,72
Acidum benzoicum	70, 90, 96	0,87
Acidum boricum	70, 90, 96	0,65
Acidum salicylicum	70, 90, 96	0,77
Analginum	30	0,67
Anaesthezinum	70, 90, 96	0,85
Antipyrinum	70	0,88
Barbitalum	70	0,77
Camphora	70, 90, 96	1,03
Chlorali hidras	70, 90, 96	0,59
Dibazolum	30	0,86
Dimedrolum	70, 90, 96	0,87
Erithromycinum	70	0,84
Euphyllinum	12	0,71
Extractum Althaeae siccum standartisatum (1:1)	12	0,61
Hexamethylentetraminum	70, 90, 96	0,79
Iodum	70, 90, 96	0,22
Kalii bromidum	70	0,36
Laevomycetinum	70, 90, 96	0,66
Mentholum	70, 90, 96	1,10
Natrii bromidum	70	0,30
Novocainum	70, 90	0,81
Papaverini hydrochloridum	30	0,81
Resorcinum	70, 90, 96	0,77
Sulfacylum-natrium	70, 90, 96	0,65
Tanninum	70, 90, 96	0,60
Terpinum hidratum	96	0,77
Thymolum	70, 90, 96	1,01

de mesteacăn —5,3 ml (5 : 0,936=5,3 ml); volumul substanţelor medicamentoase solide va alcătui: 2,7 ml (2,0×0,85+1,5×0,65).

Astfel, pentru a prepara soluţia, alcool etilic se va lua: 50—(2,6 ml+5,3 ml+2,7 ml)=39,4 ml. In flacon se vor cîntări uleiul de ricin şi gudronul de mesteacăn, apoi se vor adăuga soluţia alcoolică de anestezină şi acid boric.

Soluţiile alcoolice de iod de 5% şi 10% se prepară de obicei în industria medicamentului, dar în caz de necesitate pot fi preparate şi la farmacie.

Soluţiile alcoolice de iod (5% şi 10%) se prepară la indicaţiile Farmacopeii, respectînd următoarea prescripţie: iod — 50,0 g, kaliu iodid 20,0 g, apă şi alcool 95% — în cantităţi egale pînă la obţinerea 1000 ml soluţie. Ordinea procesului: într-o cantitate minimă de apă se dizolvă kaliu iodid, apoi iod, se adaugă cantităţile egale de alcool şi apă pînă se obţin 1000 ml soluţie. Conţinutul de iod — 4,9—5,2%, kaliu iodid — 1,9—2,1%, alcool — nu mai puţin de 46%.

Soluţia finită se păstrează în vase de culoare brună, cu dop ro-

dat, la loc ferit de lumină. Se foloseşte extern ca remediu antiseptic şi excitant la afecţiuni inflamatorii ale pielii şi mucoaselor, intern — cîte 1—5 picături la administrare (cu lapte), în profilaxia aterosclerozei.

Dacă în reţetă nu este indicată concentraţia, se eliberează soluţie alcoolică 5%, iar dacă e prescrisă soluţie alcoolică 3% de iod, ea poate fi preparată din soluţie 5% prin diluare sau după următoarea prescripţie (prin metoda descrisă mai sus): iod — 30,0 g, kaliu iodid — 12,0 g, alcool 95% şi apă — cantităţi egale pînă la obţinerea a 1000 ml soluţie.

Soluţia alcoolică 10% de iod se prepară după următoarea prescripţie: iod 100,0 g şi alcool etilic 96% 785,0 g (în total 885,0 g), ceea ce va corespunde cu 1000 ml soluţie. Se prepară prin metoda de circulaţie *per descensum*: într-un vas larg se toarnă 785,0 g alcool etilic 96%, apoi se atîrnă un sac de tifon cu 100,0 g iod, astfel ca ultimul să fie acoperit cu alcool. Iodul treptat se dizolvă, iar soluţia obţinută, cu masa specifică mai mare, se lasă la fundul vasului, iar noile porţiuni de solvent vin în contact cu iodul. Procesul decurge pînă la dizolvarea completă a iodului.

La prepararea acestei soluţii se lucrează cu precauţie (se folosesc respirator şi mănuşi de gumă). Conţinutul de iod nu trebuie să depăşească limitele 9,5—10,5%. Soluţia se prepară pe un termen nu mai mare de o lună şi se păstrează în vase de sticlă de culoare oranj, cu dop rodat, la loc ferit de lumină; temperatura — mai sus de 0°C, întrucît iodul poate precipita (cristaliza). Termenul mic de păstrare al preparatului se datoreşte faptului că iodul interacţionează cu alcoolul (substanţă uşor oxidabilă) formînd etil iodat şi acid hidroiodic; prin urmare, concentraţia iodului se micşorează esenţial (timp de un an — cu 25%).

Deseori, în practica farmaceutică soluţiile alcoolice se prescriu împreună cu lichidele sau cu soluţiile apoase şi, ca urmare, se micşorează concentraţia alcoolului, pot avea loc incompatibilităţi fizice, condiţionate de micşorarea solubilităţii substanţelor în mediul de dispersie. Spre exemplu, la amestecarea soluţiilor alcoolice 1—2% de acid salicilic, 1—2% de levomicetină şi 1—5% de eritromicină cu soluţii apoase la temperatură normală limita solubilităţii lor nu este depăşită şi, deci, ele nu precipită. Iar diluarea soluţiilor alcoolice de acid salicilic (3% şi 5%), mentol, camfor şi anestezină este însoţită de formarea precipitatului. Limitele de concentraţii ale alcoolului pentru aceste substanţe sînt individuale: soluţia 3—5% acid salicilic — 23—25%; soluţiile 1—2% mentol — respectiv 34% şi 41%, camfor — 56%, anestezină — 40%.

Exempli causa: Rp.: *Anaesthesini 2,0*
Dimedroli 0,5
Mentholi 1,0
Spiritus aethylici 70% 50 ml
Sol. Acidi borici 2% 50 ml
M. D. S. *Extern, pentru aplicaţii pe piele.*

Tabelul 19

Lista soluțiilor alcoolice standarde preparate în farmacie conform documentației tehnice de normare

Denumirea soluției, documentul tehnic de normare	Concentrația etanolului	Componența	Cantitățile de ingrediente la 1 kg de produs finit
1	2	3	4
Solutio Acidi borici spirituosa 1% M. F. 42—1512—80	70%	Acidi borici Spiritus aethylici 96% Aquae purificatae	11,2 665,0 335,0
Solutio Acidi borici spirituosa 2% M. F. 42—1512—80	70%	Acidi borici Spiritus aethylici 96% Aquae purificatae	22,0 658,0 331,5
Solutio Acidi borici spirituosa 3% M. F. 42—1512—80	70%	Acidi borici Spiritus aethylici 96% Aquae purificatae	34,5 654,0 330,0
Soluțio Acidi salicylici spirituosa 1% M. F. 42—2215—84	70%	Acidi salicylici Spiritus aethylici 96% Aquae purificatae	11,2 660,0 332,0
Soluțio Acidi salicylici spirituoasa 2% M. F. 42—2215—84	70%	Acidi salicylici Spiritus aethylici Aquae purificatae	22,2 653,0 329,0
Solutio Citrali spirituosa 1% M. F. 42—2005—83	96%	Citrali Spiritus aetylici 96%	12,3 991,0
Solutio Furacilini spirituosa 1:1500 M. F. 42—2087—83	70%	Furacilini Spiritus aethylici 96% Aquae purificatae	0,7 669,8 337,4
Solutio Hydrogenii peroxydi spirituosa, 1,5% M. F. 42—278—72	60%	Solutio Hydrogenii peroxydi 3% Spiritus aethylici 96%	558,4 451,8
Solutio Iodi spirituosa 1% M. F. 42—2295—85	95%.	Iodi Spiritus aethylici 96% Aquae purificatae	12,3 982,4 15,3
Solutio Iodi spirituosa 2% M. F. 42—2295—85	95%	Iodi Spiritus aethylici 96% Aquae purificatae	24,3 970,6 15,1

1	2	3	4
Solutio Laevomycetini spirituosa 0,25% M. F. 42—2366—85	70%	Laevomycetini Spiritus aethylici 96% Aquae purificatae	2,6 680,0 327,0
Solutio Laevomycetini spirituosa 1% M. F. 42—2366—85	70%	Laevomycetini Spiritus aethylici 96% Aquae purificatae	11,2 660,0 332,4
Solutio Laevomycetini spirituosa 3% M. F. 42—2366—85	70%	Laevomycetini Spiritus aethylici 96% Aquae purificatae	32,0 648,1 326,4
Solutio Laevomycetini spirituosa 5% M. F. 42—2366—85	70%	Laevomycetini Spiritus aethylici 96% Aquae purificatae	53,1 636,5 320,0
Solutio Mentholi spirituosa 1% M. F. 42—2294—85	90%	Mentholi Spiritus aethylici 96% Aquae purificatae	13,0 916,5 72,4
Solutio Mentholi spirituosa 2% M. F. 42—2294—85	90%	Mentholi Spiritus aethylici 96 % Aquae purificatae	24,0 905,1 75,3
Solutio Methyleni coerulei spirituosa 1% M. F. 42—295—72	60%	Menthyleni coerulei Spiritus aethylici 96% Aquae purificatae	11,2 590,0 410,0
Solutio Resorcini spirituosa 1% M. F. 42—2048—83	70%	Resorcini Natrii thyosulfatis Spiritus aethylici 96% Aquae purificatae	11,2 1,0 660,0 332,4
Solutio Resorcini spirituosa 2% M. F. 42—2048—83	70%	Resorcini Natrii thyosulfatis Spiritus aethylici 96% Aquae purificatae	22,4 1,0 653,0 328,9
Solutio Tannini spirituosa 4% M. F. 42—756—78	70%	Tannini Spiritus aethylici 96% Aquae purificatae	41,1 648,5 326,5

1	2	3	4
Spiritus Camphoratus 2% M. F.T. 42—2483—87	70%	Camphorae Spiritus aethylici 96% Aquae purificatae	22,7 656,7 330,7
Spiritus Camphoratus 10% M. F. 42—2264—84	70%	Camphorae Spiritus aethylici 96% Aquae purificatae	113,2 596,3 300,2
Spiritus Lavandulae 1% M. F. 42—2368—85	70%	Olei Lavandulae Spiritus aethylici 96% Aquae purificatae	10,0 723,0 270,7
Spiritus Acidi formici 1% M. F. 42—643—72	70%	Acidi formici Spiritus aethylici 96% Aquae purificatae	14,0 656,5 330,6

In această prescripţie mentolul şi anestezina vor suspenda — fapt inadmisibil. Pentru a evita acest lucru, se va recomanda medicului de a schimba concentraţia alcoolului, astfel ca concentraţia lui finală să nu fie mai mică de 40%. Poate fi prescris alcool de 90%.

De obicei, în reţetă se indică concentraţia substanţei şi denumirea solventului. In practica farmaceutică, însă, se întîlnesc soluţii alcoolice standarde, preparate conform prescripţiilor indicate în documentaţia tehnică de normare (tab. 19).

Soluţiile glicerolice *(Soluţiones glycerolicae)*

Sub formă de soluţii glicerolice, în reţete se prescriu acidul boric, natriul tetraborat, anestezina, novocaina, antipirina etc. Glicerolul posedă viscozitate mare, de aceea se recurge la o mică încălzire (scade viscozitatea, se accelerează dizolvarea). Substanţele medicamentoase se dizolvă în glicerol cîntărit direct în flaconul de eliberare uscat.

E x e m p l i c a u s a: **Rp.:** *Anaesthesini 0,5*
Antipyrini 1,8
Spiritus aethylici 5,0
Glyceroli 30,0
M. f. Solutio
D. S. *Extern. Instalaţii auriculare, cîte 5—10 picături din soluţia uşor încălzită.*

Avem prescrisă o formă medicamentoasă lichidă — instilaţie auriculară alcool-glicerolică, cu conţinut de substanţe puternic ac-

tive, anestezină (solubilă în alcool 1:5) şi antipirina (solubilă în glicerol).

Anestezina se dizolvă în 5,0 g alcool 90%, antipirina — în glicerol. Soluţiile se amestecă adăugînd-o pe cea de glicerol peste cea alcoolică. Preparatul finit se eliberează în flacon brun cu picurător, şi se etichetează pentru uz extern.

Deseori, în practica medicală, se aplică şi soluţia Lugol cu glicerol. Ea se prepară conform prescripţiei: iod — 1,0 g; kaliu iodid — 2,0 g; apă — 3,0 g; glicerol — 94,0 g. Kaliul iodid se dizolvă în apă, apoi se dizolvă în soluţia concentrată iodul, se adaugă glicerolul. Indicaţii: în rino-faringite.

E x e m p l i c a u s a: Rp.: *Natrii hidrocarbonatis*
Natrii tetraboratis aa 1,0
Glyceroli ad 10,0
M. f. solutio
D. S. *Extern, pentru badijonarea cavităţii bucale.*

Natriul tetraborat se dizolvă în glicerol, prin încălzire la baie de apă; după dizolvare se adaugă în porţiuni mici 1,0 g natriu hidrocarbonat. Produsul se menţine pe baie de apă pînă la încetarea efervescenţei.

Natriul hidrocarbonat se adaugă pentru a neutraliza reacţia acidă puternică, datorită acidului glicero-boric creat în urma interacţiunii natriului tetraborat cu glicerolul. Remediul se etichetează pentru uz extern.

E x e m p l i c a u s a: Rp.: *Natrii tetraboratis 8,0*
Anaesthesini 2,0
Olei Lavandulae gtts II
Propylenglycoli
Glyceroli aa 20,0
M. F. colutoria
D. S. *Extern, pentru badijonaj în stomatite.*

Se dizolvă natriu tetraborat şi anestezină în amestecul de glicerol şi propilenglicol, se adaugă 2 picături de ulei volatil de levănţică. Produsul finit se eliberează în flacon de culoare brună, etichetat pentru uz extern.

E x e m p l i c a u s a: Rp.: *Dexamethazoni acetatis*
Neomycini sulfatis aa 0,1
Chloramphenicoli 2,0
Lidocaini hydrochloridi 2,5
Propylenglycoli q. s. ad 100,0
M. f. solutio
D. S. *Extern, pentru instilaţii auriculare.*

Substanţele se dizolvă în propilenglicol la încălzire uşoară, Se eliberează în flacon de culoare brună cu picurător. Se etichetează pentru uz extern.

Soluţiile uleioase *(Solutiones oleosae)*

Soluţiile examinate se prepară de asemenea prin dizolvarea substanţelor medicamentoase în uleiul cîntărit direct în flaconul de eliberare. Uleiurile grase şi parafina lichidă (uleiul de vaselină) nu se amestecă cu apa, de aceea flaconul de eliberare trebuie să fie uscat.

In scopul accelerării dizolvării se recurge la o încălzire uşoară. Dacă în soluţia uleioasă e prescrisă vreo substanţă volatilă (de exemplu mentol), pentru a evita pierderea ei dizolvarea se face în uleiul deja încălzit.

E x e m p l i c a u s a: Rp.: *Mentholi 0,1*
Olei Vaselini 10,0
M. D. S. *Extern, cîte 2 picături în nas.*

Avem o formă medicamentoasă lichidă — soluţie uleioasă, cu conţinut de substanţă puternic mirositoare solubilă în ulei de vaselină la încălzire. Se prepară astfel: 10,0 g ulei de vaselină se cîntăresc într-un flacon uscat, se încălzesc la baie de apă, se dizolvă apoi în vas 0,1 g mentol. Produsul se etichetează pentru uz extern.

In ultimul timp, ca solvenţi neapoşi pot fi prescrise şi alte lichide (propilenglicolul, polietilenglicolul (PEG-400), siliconi etc.), care posedă capacitate sporită de dizolvare a multor substanţe medicamentoase.

SOLUŢII DE SUBSTANŢE MACROMOLECULARE (SOLUŢII SMM)

Substanţe macromoleculare (SMM, polimeri) sînt numite substanţele naturale, semisintetice şi sintetice cu masă moleculară ce depăşeşte cifra 10 000—15 000. Fiecare moleculă de SMM prezintă o formaţiune gigantă din sute şi mii de atomi, legaţi printre ei prin forţele de valenţe principale. Majoritatea moleculelor SMM sînt anizodiametrice, adică au structură liniară, lungimea moleculelor fiind de cîteva ordine mai mare decît secţiunea transversală a lor (de exemplu, lungimea moleculei de celuloză este de 400—500 nm, secţiunea transversală — 0,3—0,5 nm).

Dintre SMM naturale folosite în practica farmaceutică pot fi enumerate: proteidele, fermenţii, amidonul, gumele, dextrinele, mucilagiile vegetale, celuloza etc. Un dosebit interes prezintă SMM semisintetice ca: esterii celulozei — metilceluloza (MC), carboximetilceluloza (CMC), carboximetilceluloza-natriu (CMC-Na), polivinil-pirolidonul (PVP), polivinolul (PV), poliacrilamidul (PAA) etc. Aceste SMM oferă noi posibilităţi, fiind folosite pe larg la prolongarea acţiunii terapeutice a substanţelor medicamentoase, iar în unele cazuri — la sporirea biodisponibilităţii, crearea unor noi forme medicamentoase etc.

Soluţiile SMM sînt varietăţi ale soluţiilor adevărate, cu care le aseamănă faptul că soluţiile SMM prezintă sisteme omogene moleculare sau ion-disperse, iar unitatea esenţial structurală în aceste sisteme e prezentată de molecula gigantă (macromolecula sau io-

nul SMM). Ambele sisteme se formează spontan, sînt agregativ stabile în lipsa unui al treilea component, posedă proprietăţi reversibile (spre exemplu, după ce soluţia 2% gelatină va fi evaporată la baie de apă şi la reziduul rezultat se va adăuga apă pînă la concentraţia iniţială, proprietăţile soluţiei — viscozitatea, presiunea osmotică, conductibilitatea electrică etc.— se vor restabili).

Dimensiunile mari ale macromoleculelor cauzează diversitatea proprietăţilor soluţiilor SMM. Datorită acestui fapt, ele se apropie după unele proprietăţi de sistemele coloidale. Vom menţiona, însă, că soluţiile SMM sînt lipsite de indicele principal al sistemelor coloidale — eterogenitatea (lipsa suprafeţei de separare a fazelor — dispersă şi dispersată, datorită structurii anizodiametrice a moleculelor SMM).

Proprietăţile soluţiilor SMM ce le apropie de soluţiile coloidale sînt următoarele: soluţiile SMM nu difuzează (macromoleculele posedă viteza de difuzie extrem de mică, nu se supun legii Want—Goff şi se caracterizează printr-o presiune osmotică anomalic mare, cu toate că au o valoare absolută mică, posedă viscozitate mare, se supun tixotropiei (gr. *tichis* — agitare, *tropos* — a se schimba). Sub influenţa acţiunilor mecanice, sistemul se poate lichefia şi trece în soli sau soluţii ale polimerilor, iar apoi, la păstrare, se gelifiază. Ultima proprietate relevă faptul că soluţiile SMM pot aparţine la sistemele structurale.

SMM în contact cu solventul se îmbibă cu el şi încep a se gonfla. Procesul de îmbibare cu solvent este termodinamic şi, la valori constante de presiune şi temperatură, este însoţit de micşorarea energiei Ghibbs:

$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S,$$

unde ΔG este micşorarea energiei libere: ΔH — schimbarea efectului termic de dizolvare; ΔS — schimbarea entropiei; T — temperatura termodinamică. Efectul termic de dizolvare (ΔH) poate fi practic determinat pentru orice combinare de polimer-solvent, valoarea lui depinzînd de originea solventului.

Moleculele gigante de SMM sînt constituite din grupuri polare ($-COOH$; $-OH$; $-NH_2$; $-CO$; $-NH$; $-CONH$) şi nepolare ($-CH_3$; $-CH_2$; $-C_6H_5$; $R\begin{smallmatrix} \nearrow COOH \\ \searrow NH_2 \end{smallmatrix}$ — molecula proteinei). Ele prezintă molecule difile: dacă predomină grupuri polare, moleculele SMM posedă proprietăţi polare puternice.

Dizolvarea SMM este precedată de gonflarea lor. Procesul poate avea loc în două etape: solvatarea sau hidratarea (decurge repede şi este însoţită de emanare de căldură, adică este legată de micşorarea energiei libere) şi contracţia volumetrică $V_{smm} > V_{smm} + V_{solv.}$).

Moleculele solventului pătrund în spaţiul dintre macromolecule şi le fac mai compacte, de aceea se micşorează şi volumul. In etapa a doua, solventul se absoarbe în urma difuziei mai departe, însă fără emanare de căldură. In această etapă se absoarbe o cantitate

de solvent; ca urmare se observă o mărire esenţială (de 10—15 ori) a volumului SMM turgescente. O astfel de gonflare însă nu se termină totdeauna cu dizolvarea SMM, de aceea procesul poate fi limitat şi nelimitat.

Turgescierea nelimitată se termină de obicei cu procesul de dizolvare. SMM absoarbe mai întîi solventul, apoi, la aceeaşi temperatură, trece în soluţie. La procesul limitat SMM absoarbe solventul, însă nu se dizolvă în el; prin urmare rezultă numai un gel elastic (în acest caz e necesară o energie suplimentară, prin încălzire la baie de apă, pentru a rupe legăturile dintre macromolecule, care vor trece în soluţie).

Turgescierea şi dizolvarea SMM este selectivă, dependent de originea lor şi a solventului. De obicei, SMM în care predomină grupurile polare se dizolvă bine în solvenţi polari, iar SMM cu predominarea grupurilor nepolare — numai în solvenţi nepolari.

Prepararea soluţiilor SMM cu turgescenţă nelimitată

In practica farmaceutică sînt folosite mai des SMM cu turgescenţă nelimitată (pepsina, tripsina, pancreatina, polivinil-pirolidonul, extractul de lemn dulce etc.).

E x e m p l i c a u s a: **Rp.:** *Acidi hydrochlorici 3 ml*
Pepsini 4,0
Aquae purificatae 200 ml
M. f. solutio
D. S. *Intern, cîte o lingură de 3 ori/zi.*

Avem prescrisă o formă medicamentoasă lichidă — mixtură cu conţinut de SMM cu turgesciere nelimitată, pepsină şi soluţie farmacopeică standardă (acid clorhidric).

Pepsina este o substanţă protidică cu masa moleculară 35 000 şi conţinut de ferment proteolitic; se obţine din mucoasa stomacului de porc, este un compus labil, solubil în apă şi alcool 20% (etanolul cu concentraţie mai mare de 30% inactivează pepsina). Soluţiile de pepsină se prescriu de regulă cu acid clorhidric diluat 2—3% (conţinutul optim de hidrogen clorid — 0,1—0,5%).

Deoarece acidul clorhidric diluat (8%) inactivează pepsina, ea se adaugă în apa acidulată. Pentru a prepara această soluţie, se iau 30 ml soluţie de acid clorhidric 1:10 (0,83%) şi 173 ml apă. La amestec se adaugă pepsina; în caz de necesitate, soluţia se strecoară prin tifon prealabil spălat cu apă fierbinte sau prin filtru de sticlă nr. 1.

E x e m p l i c a u s a: **Rp.:** *Sol. Tripsini ex 0,05—30 ml*
D. S. *Extern, pentru inhalaţia căilor respiratorii.*

In această prescripţie se foloseşte ca solvent soluţie-tampon (pH 7,5) cu componenţa: natriu fosfat bisubstituit (0,95 g), natriu fosfat monosubstituit (0,18 g), apă purificată (pînă la 100 ml).

Se măsoară în flaconul de eliberare 30 ml soluţie-tampon, în care se dizolvă 0,05 g tripsină. Produsul finit se etichetează pentru uz extern.

Exempli causa: Rp.: *Sol. Pancreatini ex 2,0—100 ml*
D. S. *Extern, pentru tratarea decubitusului.*

Soluția de pancreatină se prepară folosind solventul cu componență: acid boric (2,48 g), soluție natriu hidroxid 0,1 N (10 ml), apă purificată (pînă la 100 ml). Procesul e analog cu cel al prescripției precedente.

Exempli causa: Rp.: *Codeini phosphatis 0,2*
Ammonii chloridi 2,0
Extr. Glycyrrhizae 6,0
Aquae purificatae ad 200 ml
M. f. solutio
D. S. *Intern, cîte o lingură de 3 ori/zi, ca expectorant.*

Avem o formă medicamentoasă lichidă — mixtură cu conținut de substanță puternic activă echivalentă cu stupefiantele (codeină fosfat) și extract de lemn dulce (conține SMM cu turgesciere nelimitată). Procesul de preparare: în balon cu conținut de 100 ml apă se dizolvă codeina fosfat și amoniul clorid. Extractul moale de lemn dulce se amestecă în mojar cu o cantitate mică de apă fierbinte, apoi se adaugă în el apă pînă la dizolvare; ambele soluții se amestecă într-un cilindru gradat și se completează cu apă pînă la 200 ml. Preparatul finit se strecoară în flacon de livrare de culoare brună, se etichetează pentru uz intern, se sigilează. Se scrie signatura, medicamentul se eliberează cu mențiunile: «A agita înainte de administrare» și «A păstra la rece».

Prepararea soluțiilor SMM cu turgescență limitată la temperatură normală

In practica farmaceutică sînt utilizate frecvent soluțiile de gelatină, amidon, metilceluloză, carboxilmetilceluloză-natriu, polivinol etc. La prepararea lor se folosesc procedee tehnologice, cu ajutorul cărora etapa de turgesciere trece în cea de dizolvare.

Exempli causa: Rp.: *Gelatinae medicinales 5,0*
Sirupi sacchari 10 ml
Aquae purificatae 100 ml
M. f. solutio
D. S. *Intern, cîte o lingură fiecare oră, în hemoragii.*

Forma medicamentoasă lichidă prescrisă e o mixtură cu conținut de gelatină, SMM cu turgescență limitată.

Soluțiile de gelatină se administrează în hemoragii de stomac, intestine, plămîni, precum și în hemofilie. Gelatina conține săruri de Ca^{++}, datorită cărui fapt, probabil, se manifestă acțiunea ei de sporire a coagulării sîngelui. Substanța e de origine protidică și prezintă un produs al hidrolizei incomplete a colagenului. Datorită legăturilor chimice sub formă de podișoare, lanțurile de macromolecule în ea sînt «cusute» între ele astfel, încît la temperatură de cameră nu pot trece în soluție. Turgescierea duce în acest caz la

formarea unui gel elastic. Cu ridicarea temperaturii, legăturile cusure din nodurile rețelei moleculare a gelului de gelatină se rup, gelul se topește și trece în soluție, care se amestecă apoi nelimitat cu apă sau alți solvenți.

Prepararea: 5,0 g gelatină se hidratează într-o patentulă emailată sau de porțelan cu circa 25 ml apă, se lasă în repaus pentru turgesciere timp de 1—2 ore; la amestec se adaugă restul de apă, încălzindu-l apoi la baie de apă pînă la dizolvarea gelatinei. Produsul se completează la 100 ml cu apă și se strecoară în flaconul de livrare, apoi se adaugă 10 ml sirop de zahăr. Preparatul se etichetează pentru uz intern, cu mențiunea «A păstra la rece».

Exempli causa: Rp.: *Mucilaginis Amyli 100,0*
Chlorali hydratis 2,0
M. D. S. *Extern, pentru două clisme, ca sedativ.*

Avem prescrisă în această rețetă o formă medicamentoasă lichidă — mucilag de amidon, pentru uz extern, cu conținut de cloralhidrat (substanță cu miros specific acut, ușor solubilă în apă, volatilă).

Componentele principale ale amidonului sînt amilopectina și amiloza. Amilopectina este insolubilă în apă rece, însă turgesciază puternic în apă fierbinte, rezultînd un gel dens instabil. Amiloza e solubilă în apă caldă. Conținutul ei depinde de originea amidonului și poate constitui 15—25% din masa lui; în soluții agreghează ușor și sedimentează. Amilopectina intră în componența învelișului granulelor de amidon, iar amiloza alcătuiește conținutul interior.

In practica farmaceutică se folosește amidon de diferită origine: *Amylum Tritici* (de grîu); *Amylum Maydis* (de porumb), *Amylum Oryzae* (de orez), *Amylum Solani* (de cartofi) etc.

Mucilagul de amidon se prepară după următoarea formulă: ***Amylum 1,0 g, Aquae frigidae 4,0 g, Aquae fervidae 45,0 g.*** In cazul examinat, 2,0 g de amidon se amestecă cu 8,0 g apă; suspensia fină rezultată se transvazează într-un pahar echilibrat cu circa 80,0 g apă fierbîndă și se amestecă la fierbere timp de 1 min (fierberea mai îndelungată duce la hidroliza amidonului). Separat în 10,0 g apă se dizolvă cloral hidratul, soluția căruia se toarnă peste mucilagul răcit. Amestecul se completează la 102,0 g cu apă, se strecoară în flacon de culoare brună și se etichetează pentru uz extern, cu mențiunea «A păstra la rece». Se prepară *ex tempore.*

Exempli causa: Rp.: *Extracti Belladonnae 0,2*
Aluminii hydroxydi 10,0
Magnesii oxydi 3,0
Mucilagynis Methylcellulosi 1% 30,0
Aquae Menthae 50,0
Sirupi Sacchari 10,0
M. D. S. *Intern, cîte o lingură de 3 ori/zi, în gastrite hiperacide acute.*

Avem de preparat o formă medicamentoasă lichidă — suspensie

cu conținut de substanțe: puternic activă (extract de mătrăgună), insolubile în apă (aluminiu hidroxid, magneziu oxid), mirositoare (apă de mentă) și macromoleculară (metilceluloza).

Metilceluloza e un eter metilic al celulozei cu conținut de grupuri metoxil de la 26 pînă la 33%; ea prezintă fibre de culoare albă cu nuanță gălbuie sau sură. În practica farmaceutică se folosește metilceluloza cu indicii: MC-8, MC-100. La temperatura de cameră substanța formează mucilagii transparente ce coagulează la temperatură mai mare de 50°C (la răcire, gelul trece din nou în soluție). Soluțiile apoase de metilceluloză posedă proprietăți de emulgare, dispergare, umectare și capacități adezive. Se prescrie această substanță în unele picături oftalmice ca prolongator.

Se prepară separat soluția de metilceluloză: 0,3 g de metilceluloză se acoperă cu apă fierbinte (t°=80°—90°C) — circa 0,2—0,5 părți din volumul soluției. Se adaugă apă rece prealabil ținută la rece, se amestecă pînă la dizolvarea metilcelulozei. Soluția rezultată se completează la masa de 30,0 g; în caz de necesitate, pentru a obține transparență, se ține la frigider.

Se dizolvă apoi prin triturare la mojar 0,2 g extract de mătrăgună moale sau 0,4 g extract de mătrăgună uscat (1:2) în apă de mentă. Separat, în alt mojar, se suspendă aluminiul hidroxid și magneziul oxid, trecute prin sită, cu mucilagul de metilceluloză. Amestecul se diluează cu apă de mentă, se adaugă la el soluția de extract de mătrăgună, 10,0 g sirop de zahăr. Amestecul rezultat se transvasează în flaconul de livrare; se eliberează cu mențiunile: «A agita înainte de administrare» și «A păstra la rece».

Soluțiile SMM se prescriu de obicei, cu diverse substanțe medicamentoase, de aceea se va ține cont de compatibilitatea lor. De exemplu, electroliții neutri, adăugați în cantități mari la soluțiile SMM, pot duce la tulburare și descreșterea viscozității — are loc salifierea, care contribuie la coacervare și structurare.

SOLUȚIILE COLOIDALE, SUSPENSIILE ȘI EMULSIILE FARMACEUTICE CA SISTEME ETEROGENE

Sistemele disperse eterogene prezintă de obicei amestecuri alcătuite din faza dispersată și mediu de dispersie (prima, de obicei, e substanță medicamentoasă). Fazele sistemului dispers pot fi substanțe gazoase, lichide sau solide. Dependent de raportul acestor stări de agregare, pot fi posibile mai multe sisteme (tab. 20).

Formele medicamentoase, pot avea, ca dispersii eterogene, două și mai multe componente. Aceste constituiente se găsesc în amestec, în care unele pot deveni mediu de dispersie pentru celelalte, altele pot alcătui faza dispersată (suspensii, emulsii).

Prezența particulelor diverse după mărime în sistemul dispers lichid face ca sistemul respectiv să nu se mai supună sau să se supună cu aproximație legilor clasice ale soluțiilor reale. În cazul sistemului dispers apar fenomene de interfață, umectare, adsorbție etc., care comunică sistemului proprietăți calitative noi.

Tabelul 20

Clasificarea sistemelor disperse după starea de agregare

Mediul de dispersie	Faza dispersă	Caracteristica conform mărimii particulelor	Denumirea sistemelor
Gaz	Gaz	—	Amestec molecular
	Lichid	MD*	Ceaţă, nor
		CD*	Aerosol
	Solid	MD	Fum, praf
		CD	Aerosol
Lichid	Gaz	MD	Spume
		CD	—"—"—"—
	Lichid	MD	Emulsii
		CD	—"—"—"—
	Solid	MD	Suspensii
		CD	Soli
Solid	Gaz	MD	Spume solide
		CD	—"—"—"—
	Lichid	MD	Incluziuni cristaline
		CD	—"—"—"—
	Solid	MD	Pulberi
		CD	Soli solizi

* MD şi CD se citesc, respectiv: sistem macrodispers şi sistem coloidal-dispers.

Caracteristici comune ale soluţiilor coloidale, emulsiilor şi suspensiilor farmaceutice

Caracteristicile examinate prezintă interes pentru tehnologia farmaceutică şi pot fi următoarele: mărimea, suprafaţa şi mişcarea particulelor dispersate; adsorbţia; tensiunea superficială; sarcina electrică şi învelişul de lichid; densitatea şi viscozitatea mediului de dispersie.

Mărimea, suprafaţa şi mişcarea particulelor. Numărul de molecule din mediul de dispersie şi dimensiunea particulelor fazei dispersate condiţionează proprietăţile sistemului dispers. Soluţiile coloidale, emulsiile şi suspensiile ca sisteme disperse posedă o rezervă însemnată de energie, numită energie superficială liberă (E_s). Ea exprimă produsul dintre mărimea suprafeţei totale de separaţie (S) a sistemului şi tensiunea superficială (σ).

$$E_s = S \cdot \sigma.$$

Mărimea suprafeţei totale a fazei dispersate depinde de numărul şi dimensiunile particulelor constituante. Particulele coloizilor prezintă particule cu dimensiune minimă (1—100 nm), vizibile numai la ultramicroscop. In emulsii, mărimea particulelor (globulelor) dispersate variază de la 1000 pînă la 50 000 nm şi ating în suspensii valoarea 100 000 nm. Atît în emulsii, cît şi în suspensii, particulele sînt vizibile la microscop.

Numărul de particule din sistemul dispers este direct proporţional cu gradul de dispersie şi invers proporţional cu dimensiunile particulelor. Cu cît mai mici şi numeroase sînt particulele, cu atît este mai mare suprafaţa lor. In emulsii sau suspensii ele pot

avea aspect tulbure sau lăptos, după care poate fi apreciat preventiv gradul de dispersie a particulelor.

La formarea sistemului dispers (emulsii, suspensii) pot fi întîlnite două forțe contrar opuse: una acționează la mărunțirea fazei dispersate, alta contribuie la aglomerarea particulelor. Obișnuit, forței de aglomerare a particulelor i se opun așa-numiții agenți de disperisie, care se adaugă la sistem pentru a facilita formarea și stabilizarea sistemelor disperse.

Particulele fazei dispersate se vor mișca într-un sistem dispers cu atît mai energic, cu cît mărimea lor va fi mai mică, iar viscozitatea mediului mai scăzută, mișcările fiind însoțite de emanări de căldură și energie cinetică, care se transmit particulelor coloidale (de exemplu în emulsii mișcarea browniană împiedică coalescența globulelor dispersate, iar moleculele mediului se opun separării fazelor).

Fenomene de sorbție și de suprafață. Procesul de sorbție în sistemele eterogene este spontan, modifică concentrația componentelor la limita de separare dintre faze. La suprafața de separare a fazelor el poate avea loc în mod diferit (cînd particulele mobile de sorbat pătrund în întreaga masă a sorbantului, este numit absorbție, iar la acumularea de particule numai în stratul superficial al sorbantului — adsorbție).

Adsorbția moleculelor, atomilor și ionilor de substanțe prezente în mediul de dispersie duce la formarea unui strat superficial saturat, care se opune contopirii particulelor dispersate constituind un factor de stabilitate al acestor sisteme (fig. 66).

Substanțele capabile să umecteze suprafața (tensioactive sau superficialactive) și să extindă considerabil suprafața lichidă formează la interfață filme protectoare, dense, coerente, existența cărora a fost confirmată experimental de Rehbinder (fig. 67). Mecanismul acestei acțiuni protectoare constă dintr-o adsorbție de particule ce protejează atît prin sarcina electrică, cît și prin învelișul de hidratare. Calitatea filmului protector depinde în mare măsură de concentrația adsorbatului. Adsorbția superficială duce la micșorarea esențială a tensiunii superficiale.

Tensiunea superficială. Forța ce tinde să păstreze sau să micșoreze suprafața de separație a unui lichid cu un mediu de dispersie

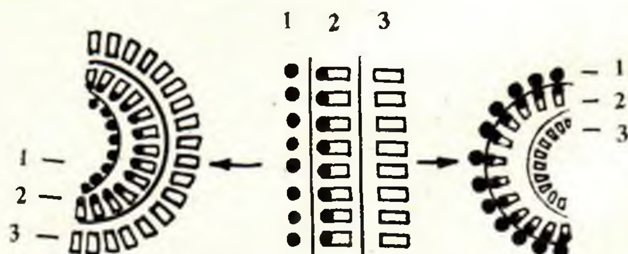


Fig. 66. Schema de formare a peliculei de adsorbție:
1 — sorbant polar; *2* — moleculă difilă de tensioactiv (sorbat); *3* — sorbant nepolar

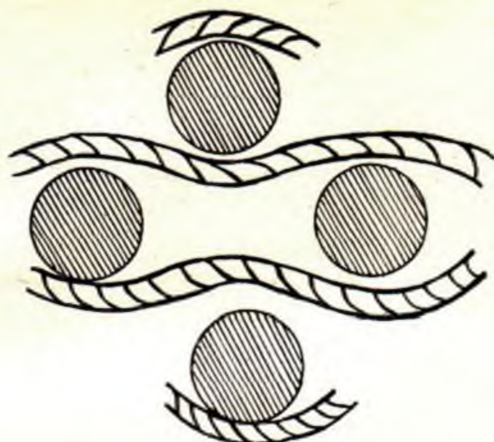


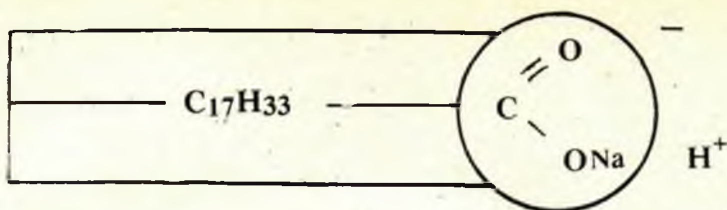
Fig. 67. Schema acţiunii de protecţie în sistemele disperse

se numeşte tensiune superficială. Ea depinde de natura ambelor faze (dispersate şi dispersante) prezente.

Valoarea tensiunii superficiale depinde de aranjamentul polar al moleculelor de la suprafaţă, de prezenţa grupelor polare pozitive sau negative, hidro- sau oleofile. Compuşii, în structura cărora gruparea polară este legată de gruparea nepolară, posedă activitate de suprafaţă. Scăderea tensiunii superficiale favorizează formarea şi stabilitatea sistemului dispers (de exemplu a unei emulsii), scăderea tensiunii superficiale, însă, nu e suficientă — mai este necesară formarea unui film de protecţie la interfaţă (poate fi executată, cu agenţi de dispersie, care se concentrează prin adsorbţie la interfaţă, acţionînd contra coalescenţei).

Gruparea polară din structura substanţelor tensioactive este, ca regulă, solubilă în apă, cea nepolară — insolubilă în apă şi solubilă în ulei (de exemplu natriul oleat) — (fig. 68). Datorită acestei orientări vectoriale, se creează stratul de interfaţă ce duce la micşorarea tensiunii superficiale, asigurîndu-se astfel stabilitatea sistemului dispers (fig. 69). De exemplu, tipul de emulsie (U/A sau A/U) este determinat de predominarea în molecula emulgatorului a grupărilor polare sau nepolare. În conformitate cu teoria desfacerii orientate (Harkins, Langmiur, Handy), tipul de emulsie, de asemenea şi mărirea globulelor fazei dispersate, sînt determinate de raportul de suprafaţă al secţiunii grupelor polare şi nepolare, precum şi de lungimea acestor grupuri.

In prezenţa emulgatorului cu proprietăţi polare, se formează de obicei emulsii de tipul U/A, iar a emulgatorului lipofil — de tipul A/U. Bankrofft a stabilit că mediu de dispersie (faza continuă) devine faza lichidă, care dizolvă bine emulgatorul. Astfel, pentru a obţine o emulsie stabilă de tipul U/A, trebuie utilizaţi emulgatori hidrofili uşor solubili în apă, ce creează pe suprafaţa particulelor de ulei un film bine structurat şi stabil (fig. 70a). Emulsiile de



Lipofil Hidrofil

Fig. 68. Schema moleculei de natriu oleat — emulgator de tipul U/A

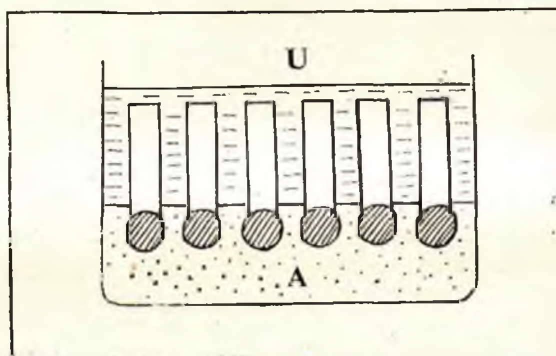
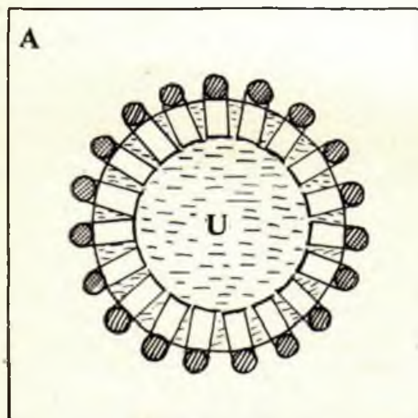
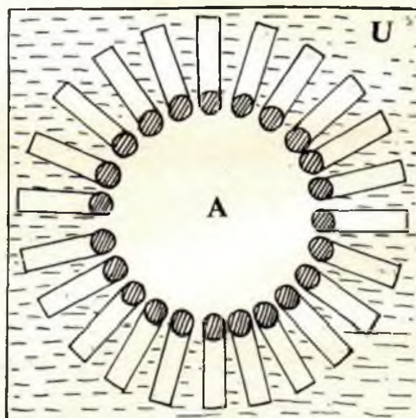


Fig. 69. Orientarea moleculelor de natriu oleat în sistemul U/A





a b

Fig. 70. Repartizarea schematică a fazelor în emulsii dependent de originea emulgatorului:
a — emulsie tip U/A; *b* — emulsie tip A/U

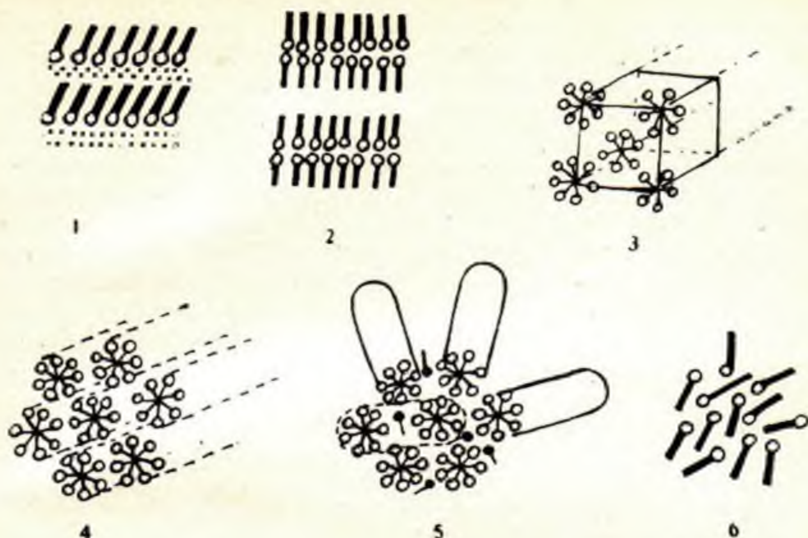


Fig. 71. Posibilităţi de forme ale micelei anionactivului la intermediul dintre cristal şi monomer:
1 — starea cristalină (apă 0%); *2* — lamele lichid-cristaline (apă 5—22%); *3* — starea lichid-cristalină cubică (apă 23—40%); *4* — starea lichid-cristalină hexagonală împachetată compact (apă 34—80%); *5* — soluţie micelară (apă 30—99%); *6* — soluţie cu valoarea mai mică decît concentraţia critică de formare a micelei

tipul A/U se stabilizează cu emulgatori oleofili, bine solubili în ulei (fig. 70b).

Cînd tensioactivul contactează cu apa, grupurile polare se solvatează, iar cele nepolare (lanţurile alchile) se înconjoară cu o structură a apei, similară cu gheaţa. Schimbarea structurii apei spre mărirea stării cristaline a ei duce la micşorarea entropiei sistemului. In acest caz, apare o forţă motrică ce substituie din apă partea nepolară a moleculei. Prin aceasta poate fi explicat efectul de adsorbţie al tensioacticului la interfaţă, care duce la formarea micelelor (perioadă de trecere de la starea moleculară la starea coloido-micelară a tensioactivului),— proces ce are loc la concentraţia critică de formare a micelei. Dependent de concentraţia tensioactivului, forma micelei poate fi schimbată de la sferică la hexagonală, cubică şi lamele lichid-cristaline (fig. 71).

Tensiunea superficială poate fi influenţată esenţial de temperatură; o dată cu creşterea ei, tensiunea superficială scade. Temperatura scăzută sau crescută acţionează asupra stabilităţii filmului şi poate duce la distrugerea emulsiilor.

Sarcina electrică şi învelişul de lichid. La limitele de separare de interfaţă, în sistemele disperse pot apărea sarcini electrice (datorită ionilor de pe suprafaţa particulelor disperse, care pot re-

zulta fie disocieri ale moleculelor polare, fie resturi, de molecule aflate la suprafaţa particulelor, fie ionizării sau adsorbţiei ionice selective din mediul de dispersie). Adsorbţia selectivă a ionilor de hidrogen sau oxhidril pe suprafaţa particulelor dă naştere unei diferenţe de potenţial la interfaţă. Stabilitatea sistemului depinde de raportul dintre ionii pozitivi şi negativi.

Se presupune că în emulsiile diluate de tipul U/A particulele de ulei fixează grupurile oxhidrile, care determină sarcina electrică negativă a suprafeţei lor. Acestui strat i se opune altul, echivalent, de ioni de hidrogen; ca rezultat, apare echilibrul de ioni al sistemului ca factor de stabilizare (fig. 72). Potenţialul electric poate fi considerat sursă de stabilitate a sistemelor disperse, de rezistenţă a acestora la coagulare; sarcina electrică a particulelor dispersate cauzează respingerile lor de la agregare.

Învelişul de lichid se întîlneşte la particulele dispersate hidrofile (bismut subnitrat, magneziu oxid, magneziu carbonat, calciu carbonat etc.). Moleculele de lichid umectează particulele, creînd la suprafaţa lor un înveliş de solvatare.

Particulele dispersate hidrofobe nu se umectează cu apa şi la suprafaţa lor înveliş de lichid nu se formează. Mediul de dispersie în acest caz poate fi asociat cu agenţi de umectare, substanţe tensioactive anionice, cationice sau neionice, care fac ca solventul să posede proprietăţi de umectare pentru o anumită suprafaţă, solvatarea fiind un factor de stabilizare a sistemelor disperse (Rehbinder, Dereaghin).

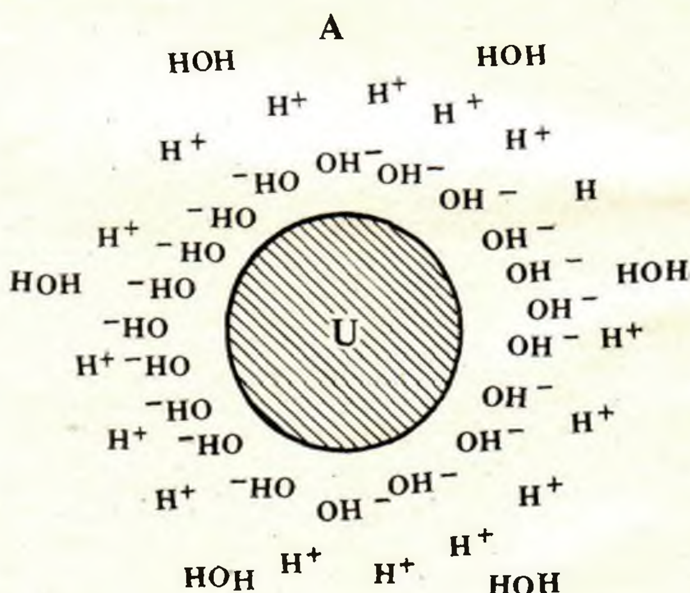


Fig. 72. Schema stabilizării emulsiilor diluate tip U/A cu ajutorul sarcinilor electrice

Densitatea şi viscozitatea fazelor. Separarea fazelor în sistemul eterogen poate fi uşor produsă atunci cînd densitatea fazelor este diferită. Teoretic, cea mai simplă cale de împiedicare a separării ar fi egalarea densităţii fazelor, însă practic procesul se realizează cu mari dificultăţi: agenţii de dispersie nu influenţează în majoritate densitatea, producînd stabilizarea sistemului dispers.

Ciocnirile cinetice ale moleculelor mediului de dispersie se pot schimba în funcţie de densitate. Faza dispersată mai densă sedimentează în virtutea forţei de gravitaţie, iar cea mai puţin densă pluteşte. În fazele cu densitate egală particulele dispersate păstrează în interiorul mediului o poziţie determinată de efectele cinetice de agitare sau de curenţii de convecţie.

Viscozitatea sporeşte rezistenţa la unire, scade posibilitatea de contopire a particulelor fazei dispersate în urma ciocnirilor cinetice. La sedimentarea particulelor în mediul vîscos se întîlnesc două forţe: de frecare (sau de rezistenţă la căderea particulelor sferice) şi de gravitaţie, datorită căreia particula cade.

Studiul reologiei sistemelor disperse eterogene (viscozitatea, deformarea şi curgerea soluţiilor coloidale, suspensiilor, emulsiilor) oferă posibilitatea de a cerceta structura şi schimbările stabilităţii lor.

Stabilitatea sistemelor eterogene disperse. Numim stabilitate capacitatea sistemului dispers de a-şi păstra în timp neschimbate structura şi proprietăţile. Deosebim trei tipuri de stabilitate a sistemelor disperse eterogene: cinetică (sedimentativă), agregativă şi de condensare.

Stabilitatea cinetică este capacitatea sistemului dispers de a păstra repartizarea uniformă a particulelor dispersate în tot volumul fazei continue. De regulă, sistemele eterogene disperse sînt cinetic instabile. Particulele, graţie mărimii lor, diferenţei de densităţi a fazelor şi forţei de gravitaţie, sedimentează. Viteza cu care se depun particulele este influenţată de mărimea, forma şi volumul total, de densitatea particulelor dispersate şi viscozitatea mediului. Viteza de sedimentare a particulelor, considerate sferice, poate fi calculată după relaţia Stokes:

$$V_s = \frac{2r^2(\rho_p - \rho_m)}{9 \cdot \eta} \cdot g,$$

în care V_s exprimă viteza de sedimentare, m/s^{-1}; r — raza medie a particulelor, m; ρ_p — densitatea particulelor, $kg \cdot m^{-3}$; ρ_m — densitatea mediului dispersant, $kg \cdot m^{-3}$; $\rho_p - \rho_m$ — densitatea eficace, $kg \cdot m^{-3}$; g — acceleraţia căderii libere, 9,81 $m \cdot s^{-2}$; η — viscozitatea mediului, $Pa \cdot s$.

Din relaţie rezultă că viteza de sedimentare creşte direct proporţional cu pătratul razei particulelor fazei dispersate, cu densitatea eficace şi descreşte invers proporţional cu viscozitatea mediului. Densitatea şi viscozitatea mediului pot fi mărite după necesitate, adăugînd la sistemul dispers agenţi de dispersie.

Relaţia de mai sus e prevăzută numai pentru sistemele disperse

ideale, cu particule sferice absolut tari şi netede. Majoritatea suspensiilor farmaceutice, însă, nu corespund acestor sisteme şi, deci, relaţia Stokes nu reflectă fenomenele de interfaţă, care, la rîndul lor, depind de polaritatea substanţelor medicamentoase.

Substanţele medicamentoase polare (bismut subnitrat, magneziu oxid etc.) produc suspensii destul de stabile, datorită formării învelişului de solvatare la suprafaţa particulelor.

Particulele substanţelor medicamentoase minerale sînt ionogene, adică capabile de a ceda ioni soluţiei şi de a căpăta sarcină electrică: la suprafaţa particulelor se creează un înveliş energetic dublu, care duce la apariţia unei bariere energetice. Ultima se opune alipirii particulelor la distanţa unde acţionează forţele moleculare de atracţie.

Stabilitatea agregativă este capacitatea particulelor fazei dispersate de a se opune agregaţiei. Ea e asigurată graţie barierei energetice (sarcinii electrice) şi învelişului de solvatare adsorbat ce înconjoară particulele.

Deseori, există independenţă între sarcina electrciă şi învelişul de hidratare (apă), care se influenţează reciproc (fig. 73): particula este protejată de sarcina electrică şi de învelişul de apă şi po-

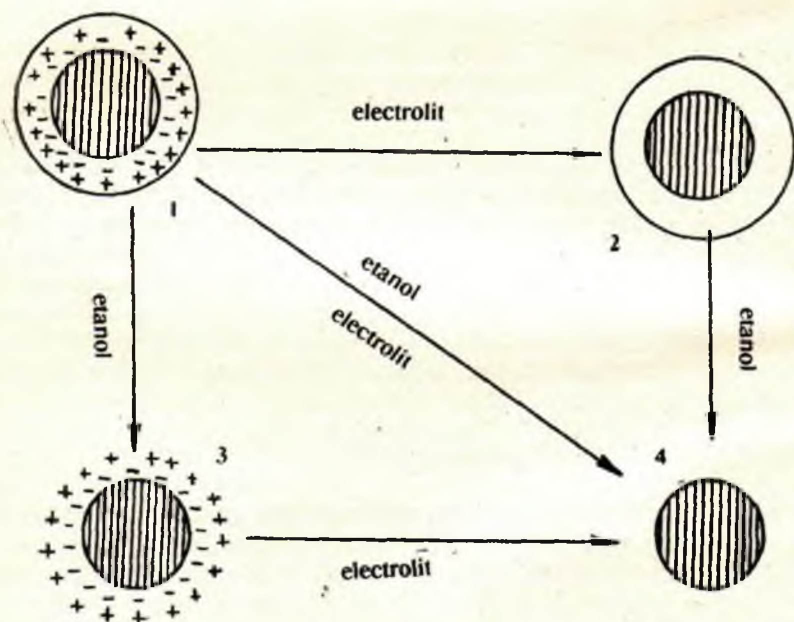


Fig. 73. Schema stabilizării particulelor coloidale (după G. Krwyt):
1 — particulă coloidală stabilită de sarcina electrică şi învelişul de hidratare; *2* — particulă coloidală lipsită de sarcină electrică; *3* — particulă coloidală lipsită de învelişul de hidratare; *4* — particulă cu caracter hidrofob.

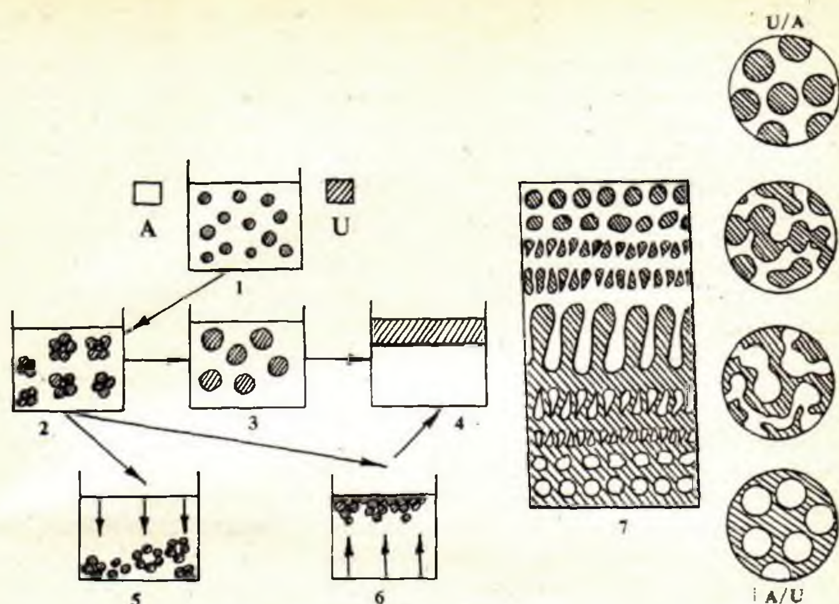


Fig. 74. Schema posibilităţilor de instabilitate în emulsii:
1 — emulsie tip U/A; 2 — contopire; 3 — coalescenţă; 4 — separarea fazelor; 5 — sedimentare; 6 — cremare; 7 — inversia fazelor (etapele succesive)

sedă, ca urmare, stabilitate maximă. Cînd particula posedă numai înveliş, de lichid fără sarcină electrică sau numai sarcină electrică fără înveliş de lichid, stabilitatea este redusă, iar particulele capătă caracter hidrofob. Cînd particula este lipsită de lichid şi de sarcină electrică, sistemul dispers este instabil. Înlăturarea învelişului de apă şi a sarcinii electrice poate avea loc la adăugarea de electrolit în cantitate mare, de alcool etilic etc.

Particulele dispersate se depun cu timpul ca precipitat — proces numit coagulare. Aceasta se produce în urma contopirii şi măririi particulelor coloidale, înlăturării învelişului protector.

La precipitarea particulelor deosebim două cazuri. Cînd fiecare particulă se depune aparte, fără a se contopi cu alta, sistemul se numeşte agregativ stabil (cu toate că cinetic este instabil, particulele îşi păstrează individualitatea). Cînd particulele se contopesc, coagulează creînd agregate ce sedimentează, sistemul agregativ este instabil; prin agitare, sistemul dispers poate fi restabilit (la suspensii).

Stabilitate de condensare este considerată capacitatea particulelor fazei dispersate de a se opune condensării. Cînd are loc instabilitatea de condensare, particulele mici pierd filmul protector de substanţe tensioactive, învelişul de solvatare (adică individualitatea) şi se transformă în formaţiuni compacte iregulate. De obicei, particulele se supun iniţial procesului de agregare, apoi celui

de condensare, care este ireversibil.

La emulsii putem întîlni mai multe tipuri de instabilitate (fig. 74). Instabilitatea termodinamică se observă în urma coalescenței, care se poate desfășura în două etape: la prima, numită contopire, globulele se coagulează formînd agregații, iar la cea de-a doua globulele agregate formează o singură sferă mare — are loc coalescența și starea de emulsie dispare, rezultînd cele două faze dispersate.

Instabilitatea cinetică a emulsiilor rezultă în urma sedimentării sau cremajului globulelor fazei dispersate. Inversia fazelor este o stare de instabilitate a emulsiilor, cînd are loc trecerea de la tipul U/A la tipul A/U și invers.

Agenți de dispersie (substanțe tensioactive, tenzide)

Substanțele tensioactive se folosesc pe larg în practica farmaceutică ca stabilizanți, emulgatori, solubilizanți, umectanți etc., pentru a ameliora proprietățile tehnologice și terapeutice ale preparatelor medicamentoase. Ele pot influența esențial permeabilitatea membranelor, țesuturilor și mucoaselor.

Indiferent de natura chimică, aceste substanțe pot fi clasificate în: ionogene (anionactive și cationactive), neionogene și amfolite, primele prezentînd produse naturale sau modificate și de sinteză.

Agenții de dispersie anionactivi naturali. Cele mai importante produse naturale folosite ca agenți de dispersie și stabilizare a suspensiilor și emulsiilor sînt hidrocoloizii. Dintre ei, coloizii hidrofili vegetali includ: guma arabică, guma tragacantă, acidul alginic și alginații, pectinele, agar-agarul etc. Conform originii, acești agenți sînt considerați anionactivi (emulgatori, stabilizatori), întrucît prezintă compuși ai acidului poliarabic sau ai altor acizi poliuronici. Acțiunea de stabilizare se datorează formării de filme multimoleculare, coerente în jurul particulelor dispersate; în plus, o parte de substanță se dizolvă în faza continuă, contribuind la mărirea viscozității. La interfază se poate crea și un strat electric dublu — rezultat al ionizării grupurilor ionogene din moleculă.

Anionactivii naturali nu au o compoziție constantă, sînt descompuși prin hidroliză, sensibli la variații de pH și invadați de microorganisme. Utilizarea lor este în declin, dat fiind apariția numeroaselor substanțe tensioactive de sinteză cu proprietăți superioare.

Guma arabică este utilizată pentru realizarea *ex tempore* a emulsiilor de uz intern cu uleiuri fixe și volatile (emulsii de tipul U/A) și nu se folosește la prepararea emulsiilor de uz extern. Ea acționează prin formarea unui film coloidal și, într-o măsură mai mică, prin viscozitatea pe care o comunică soluțiilor (viscozitatea maximă se obține la pH=7).

Arabina, constituentul principal al gumei arabice, e prezentă sub formă de calciu arabinat, care formează prin hidroliză arabinoză, galactoză și acidul galacturonic — toate fiind produse cu func-

ţii hidrofile ce conferă proprietăţi emulgatoare, deşi calciul arabinat nu este amfifil.

Emulsiile preparate cu gumă arabică suportă un pH între 2 şi 10 şi se distrug în mediu alcalin puternic. La preparare pot fi aplicate metodele gumei uscate, gumei umede şi a flaconului, care prezintă dezavantaj prin faptul că sînt eficace numai în concentraţii relativ mari (peste 5%) şi că guma este lipicioasă şi nu poate fi folosită în preparatele de uz extern. În plus, oxidazele şi peroxidazele din guma arabică distrug unele substanţe medicamentoase sensibile la oxidare; pentru a evita acest inconvenient, guma se desenzimează la soluţie la 80° timp de o oră, după ce se evaporă. Ea mai este şi incompatibilă cu săpunuri de metale polivalente, natriu tetraborat, etanol, acizi etc.

Guma tragacantă. Sub formă de pulbere compusă ce conţine tragacantă (15,0 g), gumă arabică (20,0 g) şi glucide (45,0 g) se utilizează în concentraţie de 1—2 g amestec la 100 ml vehicul, ca agent de suspensie. Are capacitatea de a emulsiona, acţionează prin mărirea viscozităţii ca stabilizator de emulsii U/A. Viscozitatea maximă se obţine la pH=8. Emulsiile preparate cu ea sînt stabile în mediu acid şi neutru, dar separă repede în mediu alcalin.

Agar-agarul sau *geloza* (diverse specii de Gelidium, alge de mare) posedă structura poliglucidică, fiind constituit din hidraţi de carbon, în molecula cărora este prezentă gruparea $-O-SO_2-OH$, ca sare de calciu. Posedă sarcină negativă, datorată ionizării sării complexe. Se prezintă ca o pulbere groscioară sau fîşii transparente, incolore, ionodore, insolubile în apă rece şi alcool.

Agar-agarul se îmbibă în apă rece şi se dizolvă în apă fierbinte; soluţiile de 1% formează la rece un gel rigid. Este stabil la anumite valori de pH. Acizii puternici diminuează proprietatea lui de gelifiere. Este un cvasiemulgator ce acţionează datorită viscozităţii sporite (ca emulgator se foloseşte sub formă de mucilag încălzit la 60°C, fiind adăugat la faza uleioasă).

Pectina conţine produşi de condensare a hidraţilor de carbon, molecule de acid poligalacturonic, esterificat cu alcool metilic. Este solubilă pînă la 5% în apă la 25° şi formează soluţii vîscoase, opalescente. Mucilagul de pectină se obţine cu apă fierbinte sau prin triturarea ei cu alcool, glicerol, zahăr. Se amestecă mucilagul cu apă. Se întrebuinţează la stabilizarea emulsiilor, capacitatea fiind datorată viscozităţii mari a soluţiilor sale (cvasiemulgator). Pentru emulsionare se folosesc 1 parte pectină pentru 40 părţi de ulei fix. Pectina poate înlocui în unele emulsii farmaceutice guma arabică.

Acidul alginic şi alginaţii (sărurile sale) se folosesc ca emulgatori, mai ales ca stabilizatori de emulsii. Acidul alginic se utilizează sub formă de mucilag 2—5% sau asociat cu alţi emulgatori ori pseudoemulgatori (gumă arabică, gelatină etc.). Soluţia de 1% poate emulsiona o cantitate egală de ulei vegetal, se obţin emulsii de tipul U/A.

N a t r i u l a l g i n a t este o pulbere albă sau brun-gălbuie, so-

lubilă în apă (Kelgin MV, V sau XL). Formează dispersii apoase neutre, cu viscozitate maximă la pH=7; ultima crește o dată cu concentrația și prezența ionilor de calciu, scade cu creșterea temperaturii, fiind la 90° de 10 ori mai mică decît la 10°C. Substanța este folosită ca agent de suspensie ce acționează prin mărirea viscozității.

P r o p i l e n g l i c o l u l   a l g i n a t este un ester al acidului alginic cu propilenglicolul. Conținînd și grupări carboxilice libere, se comportă ca un coloid hidrofil, anionic, stabil la pH=3 (Kelcoid HX, LVF). Ca agent de suspensie, poate acționa atît prin mărirea viscozității, cît și prin proprietățile de coloid protector. Se folosește sub formă de mucilag, în concentrația 0,6—0,8%.

Agenții de dispersie anionactivi sintetici. Săpunurile au în structură o grupare lipofilă, formată dintr-un lanț lung de hidrocarbură solubilă în ulei. Este total lipsit de proprietăți emulsive și anionul — grupare polară, căreia se datorește capacitatea de emulgator. Anionul, avînd proprietăți hidrofile, se acumulează la suprafață, micșorează tensiunea superficială formînd un film coerent.

Săpunurile alcaline au formula generală RCOOMe, în care R este un lanț hidrocarbonat, radical al unui acid gras cu 12—18 atomi de C, iar Me — natriu, kaliu sau amoniu. Săpunurile cu un număr de peste 18 atomi de C în moleculă nu sînt eficace, deoarece sînt practic insolubile în apă. Mai des utilizate sînt săpunurile de natriu (natriu stearat — $C_{17}H_{35}COONa$; natriu oleat — $C_{17}H_{33}COONa$; natriu palmitat — $C_{15}H_{31}COONa$; kaliu oleat — $C_{17}H_{33}COOK$ etc.). Folosirea acestor agenți este acceptabilă doar pentru prepararea emulsiilor de uz extern (gust neplăcut, alcalinitate, efect laxativ).

Săpunurile de metale polivalente au formula generală $(RCOO)_2Me$, în care R este lanț hidrocarbonat, iar Me metal bivalent sau trivalent (Ca, Zn, Mg, Al). Sînt insolubile în apă și solvenți polari, solubile în uleiuri și solvenți nepolari. Se folosesc la prepararea emulsiilor de tipul A/U, numai pentru uz extern. Reprezentanți tipici pot fi: calciul stearat — $(C_{17}H_{35}COO)_2Ca$; magneziul sau aluminiul stearat.

Săpunurile organice prezintă derivați de acizi grași (stearic, lauric, oleic) și amine organice (mono-, di- și trietanolamină). Spre deosebire de săpunurile alcaline, ele irită mai puțin pielea. Se utilizează la prepararea emulsiilor de tip U/A. Reprezentanții tipici: etanolamina oleat și trietanolamina stearat.

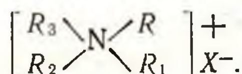
Compușii sulfați și sulfonați se obțin în urma reacției dintre alcooli grași și nesaturați cu acid sulfuric (cînd rezultă derivați alchilsulfați — $(R—O—SO^{-}_{3})$) sau cu acid sulfuric fumans, acid clorosulfonic (cînd se formează derivați alchilsulfonați—$(R—SO^{-}_{3})$). Esterii rezultați sînt transformați în săruri de natriu.

Dintre alchilsulfații utilizați mai frecvent la obținerea emulsiilor de uz extern de tip U/A pot fi menționați natriul laurisulfat *(Duponal C)*, natriul cetilsuflat *(Lanette)*. Printre compuși alchilsulfonați se numără natriul cetilsulfonat *(Jgepon T)*, natriul dioctilsulfosuccinat *(Aerosol OT)* etc. Se utilizează alchilsulfații ca

emulgatori cu reacţie aproape neutră, insensibili la electroliţi.

Carbopolii sînt nişte polimeri de carboxivinil, cu grupuri de carboxil repartizate de-a lungul catenelor. Proprietăţile tensioactive pot fi imprimate moleculei prin neutralizare dublă. Grupurile carboxil neutralizate cu amină sînt solubile în ulei, iar cele neutralizate cu natriu hidroxid — în apă. Carbopolii 934, 940, 941 sînt utilizaţi ca agenţi de dispersie şi stabilizare a suspensiilor şi emulsiilor.

Agenţii de dispersie cationactivi. Cationactivii sînt substanţe ale căror molecule au un pol hidrofil anionic şi altul hidrofob cationic încărcat pozitiv, responsabil de capacitatea tensioactivă. Prin disociere, el formează un cation complex, care conferă întregii molecule calităţi de emulgator. Cele mai importante sînt sărurile de amoniu cuaternar, cu formula generală:



Porţiunea cationică a moleculei constă din: R_1 — grup alifatic scurt $—CH_3$, $—C_2H_5$, $—C_3H_7$; R_2 — grup aromatic $—C_6H_5$, $—C_6H_5CH_2$; R_3 — piridină, piperidină; X — anion anorganic sau organic scurt (Cl^-, Br^-, I^-, SO_4^{--}, CH_3COO^-).

Sărurile de amoniu se mai numesc săpunuri cationice sau inverse, posedă proprietăţi detergentă puternică şi antiseptică ce se accentuează în mediu alcalin. Emulgatorii cationactivi dau emulsii U/A, aplicate mai ales extern, sînt incompatibili cu tensioactivii anionici, formînd cu ei stearaţi inactivi. Ca exemple vom numi: cetiltrimetilamoniul bromid — amestec de tetradeciltrimetilamoniu bromid cu mici cantităţi de dodecil şi hexadeciltrimetilamoniu bromid *(Cetavlon)*, benzalconiul clorid *(Zephirol)*, benzetoniul clorid *(Phemerol)* etc.

Agenţii de dispersie neionogeni. Aceste substanţe bipolare nu disociază în mediu apos în ioni şi sînt stabile în medii acid şi bazic; partea hidrofilă a lor prezintă grupuri hidroxilice libere. Proprietăţile hidrofile cresc în funcţie de grupările OH ale compuşilor folosiţi, iar natura, orientarea şi numărul grupărilor hidrofile şi hidrofobe sînt exprimate de balanţa hidrofil-lipofilă (BHL).

Dintre *nionogenii naturali,* cel mai frecvent utilizat este amidonul. El conţine amiloză, solubilă în apă, şi amilopectină, insolubilă; produse prin hidroliză *d*-glucoză, stabilizează bine emulsiile (pentru a emulsiona 10,0 g ulei sînt suficiente 5,0 g amidon sub formă de mucilag sau gel cu pH-4—7). Capacitatea de gelifiere a substanţei depinde de procentul de amiloză; cînd pH depăşeşte limitele indicate, ea nu se va încălzi mai mult de 5 min, deoarece viscozitatea scade şi amidonul se va depolimeriza. In prezenţa alcalilor, gelul fluidifică; el este şi tixotrop.

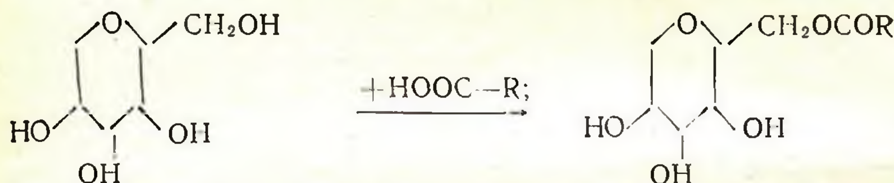
Neionogenii sintetici pot fi caracterizaţi la general de substanţele următoare: esterii acizilor graşi cu polialcooli (glicerol, etilen-

glicol sau propilenglicol), sorbitan sau glucide, derivații celulozei etc.

Esterii acizilor grași cu polialcoolii se obțin prin esterificarea parțială a grupelor hidroxil, de exemplu, glicol monostearat (*Tegin, Tegin M, Tegin 515*) sau propilenglicol monostearat (*Tegin P*).

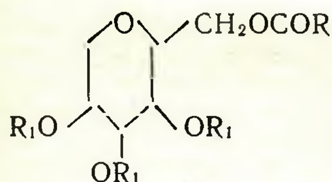
Diesterul triglicerolului este cunoscut sub denumirea *Emulgator T-2* și se obține la esterificarea la 200°C a triglicerolului cu acizi grași, ultimii avînd 16—18 atomi de carbon (acid stearic). La prepararea a 100,0 g emulsie stabilă de 10% se utilizează 1,5 g emulgator.

Esterii acizilor grași cu sorbitan se realizează prin esterificarea parțială a anhidridei sorbitolului cu acizi grași. Prin esterificare cu acid lauric, palmitic, oleic, stearic se formează mono-, di- și triesteri, conform numărului de hidroxili esterificați:



Aceștia se numesc spanuri, sînt lipofili și favorizează formarea emulsiilor de tip A/U. Denumirea este urmată de un număr, care corespunde convențional acidului gras de esterificare: *Span-20*— sorbitan monolaurat, *Span-40* — sorbitan monopalmitat, *Span-60*— sorbitan monostearat; *Span-80* — sorbitan monooleat.

Esterii spanului cu polietilenglicoli rezultă din eterificarea grupelor hidroxil reziduale ale spanurilor cu polietilenglicol (PEG). Denumirea compușilor obținuți — *Tween* sau *Polisorbat*, formula generală:



R — radical de acid gras;

R_1 — rest de PEG

$—CH_2—(CH_2—O—CH_2)n—CH_2OH$

Cei mai utilizați esteri de acest tip sînt produsele din seria 80. *Tween-80* — are rest oleic și 20 de resturi etilenglicol — sorbitan monooleat polihidroxilat (20), este un lichid galben-brun, vîscos, cu miros caracteristic slab și gust amar săpunos și neplăcut. Soluția apoasă a lui reacționează neutru, se amestecă cu apă, alcool, cloroform și uleiuri grase. *Tween-81* are rest oleic și circa cinci resturi de etilenglicol, *Tween-85* — trei resturi oleice.

Polisorbații sînt emulgatori de tip U/A și prin asociere cu *span* (emulgator secundar), în proporții dependente de valoarea BHL cerută de formulă, dau rezultate practice bune.

Esterii acizilor grași cu polietilenglicoli sînt cunoscuți sub de-

numirea *Myrj*. Mai utilizaţi sînt esterii acidului stearic cu PEG: *Myrj-45* (monostearat de PEG 400), *Myrj-51* (monostearat de PEG 1350), *Myrj-52* (monostearat de PEG 1800).

Esterii alcoolilor graşi superiori cu polietilenglicoli au genericul *Brij*: *Brij-52* — eter cetilic al PEG (2); *Brij-78* — eter stearic al PEG (20); *Brij-96* — eter oleic al PEG (10).

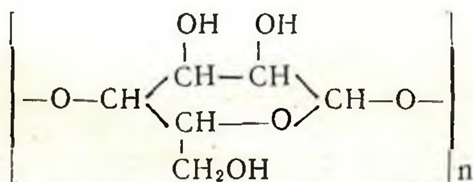
Polietilenglicolii. În anumite condiţii, pot fi considerate mai multe molecule de oxid de etilen şi glicol, obţinînd compuşi ca: $HOCH_2—(CH_2—O—CH_2)n—CH_2OH$. Cei cu masa moleculară pînă la 700 sînt lichizi, vîscoşi, iar peste ea — moi sau solizi ca ceara.

Polietilenglicolii sînt solubili în apă, foarte hidrofili, slabi emulgatori de tipul U/A, dar buni stabilizanţi ai emulsiilor ce conţin deja agent emulgator primar, mărind viscozitatea fazei apoase. Soluţiile apoase ale lor au reacţie neutră. Cifrele dintre paranteze indică numărul de molecule de oxid de etilen, condensate cu alcoolul gras.

Esterii acizilor graşi cu glucidele (lipoglucidele). Glucidele pot esterifica cu acid lauric, palmitic, oleic, stearic, miristic. Monoesterii prezintă pulberi de culoare albă, sînt inodori şi fără gust, solubili în apă. Diesterii — substanţe sub formă de pulberi sau uleioase — sînt puţin solubili în apă, uşor solubili în uleiuri vegetale şi monoalcooli.

Polivinilpirolidona (PVP, Polyvidone, Luviskol) este un polimer sub formă de pulbere albă sau albă-gălbuie, solubilă în apă şi în solvenţi organici. Datorită proprietăţilor de agent de îngroşare şi coloid protector, poate fi utilizată în prelucrarea şi stabilizarea suspensiilor, Dispersiile se prepară triturînd mai întîi pulberea cu o parte din apa purificată fiartă şi răcită. Amestecul se lasă în repaus 48 ore, apoi se diluează la concentraţiile necesare. PVP, deşi este neionică, dă dispersii cu caracter acid, soluţiile ei avînd pH = =5,7.

Derivaţii de celuloză sînt produşi de policondensare a glucozei. Formula lor e următoarea:



Structura derivaţilor de celuloză include grupări — OH primare şi secundare. Printre cei mai des utilizaţi se numără metilceluloza şi carboximetilceluloza natriu.

Metilceluloza (Methocel, Cellogel, Thilose) este un eter metilic al celulozei, cu catenă lungă, în care de obicei două grupuri hidroxil din fiecare unitate de hexoză sînt metilate; produsul final conţine 25—33% grupuri metoxi. În practica farmaceutică este utilizată metilceluloza MC-8, MC-100 etc. Substanta este solubilă în apă

rece după hidratare şi insolubilă în apă fierbinte, umectarea fiind mai activă la cald. Hidratează metilceluloza prin formarea unui compus oxonic; oxigenul punţii eterice poate fixa prin legături de oxoniu o moleculă de apă, iar de aceasta se pot lega alte molecule prin forţe Van der Waals.

Metilceluloza se foloseşte ca agent de dispersie în prepararea suspensiilor şi emulsiilor la receptură sub formă de mucilag 2—5%. Mucilagul de 2% prezintă un gel vîscos, incolor sau slab-gălbui, translucid sau uşor opalescent, fără miros şi gust. Se amestecă cu apă şi alcool în concentraţii pînă la 40%, nu este miscibil cu alcool concentrat sau eter.

Viscozitatea dispersiilor de metilceluloză scade în mediu acid (pH=2,5), creşte în mediul alcalin şi în prezenţa glicerolului, natriului clorid, propilenglicolului. Electroliţii, la concentraţii mari, pot precipita complet metilceluloza din soluţie sub formă de gel continuu sau discontinuu. Sărurile de concentraţii mari produc, datorită deshidratării, flocularea metilcelulozei.

Dat fiind capacitatea de îngroşare şi proprietăţile sale tensioactive, metilceluloza este un stabilizator de suspensii cu comportare pseudoplastică. Ea acţionează ca un coloid protector, împiedicînd aglomerarea particulelor şi sedimentarea, de aceea este utilizată la stabilizarea diferitelor suspensii de sulfamide. Cu ajutorul ei pot fi realizate dispersii de camfor sau mentol, amestecînd soluţia alcoolică a acestor componente cu un volum egal de soluţie de metilceluloză 2% pînă se produce o suspensie fină şi diluînd-o treptat cu soluţie de metilceluloză la volumul necesar.

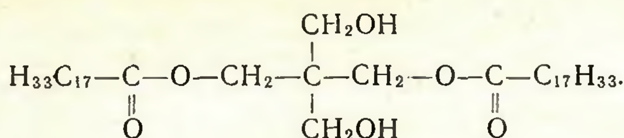
Metilceluloza acţionează mai ales ca stabilizator de emulsii, decît ca emulgator propriu-zis, efectul ei asupra tensiunii superficiale fiind moderat. Se foloseşte în concentraţii 0,5—2,5% faţă de cantitatea totală a emulsiei, soluţiile avînd tendinţa de a spumifica la agitare. Se prepară emulsiile cu mucilag.

Carboxilmetilceluloza natriu (CMCNa) prezintă sarea de natriu a unui eter carboximetilic al celulozei, rezultată prin substituirea atomilor de hidrogen din grupul hidroxil cu grupul carboximetil. Se dizolvă atît în apă rece, cît şi la cald, dînd soluţii vîscoase clare.

Mucilagul de carboximetilceluloză natriu 2% este un gel vîscos, translucid sau uşor opalescent. Se amestecă în orice proporţie cu apa şi glicerolul. E un agent de suspensie pseudoplastic şi tixotrop, al cărei viscozitate scade o dată cu temperatura, revenind după răcire la valorile iniţiale. Electroliţii precipită carboximetilceluloza din soluţie, iar însăşi *CMCNa* manifestă tendinţe de a forma complecşi cu unele substanţe medicamentoase, pe care le floculează sau le precipită. În concentraţii de 1—3%, acest agent poate fi folosit la prepararea suspensiilor cu sulf; este eficace şi la stabilizarea emulsiilor.

Pentolul este un amestec de eteri ai acidului oleic cu pentaeritritul. Reacţia de esterificare decurge la raportul molecular al pentaeritritului şi acidului oleic 1:1,5, cu formare, în majoritatea ca-

zurilor, de dieteri:



Pentolul conţine 55% dieteri, 20% monoeteri, 17% trieteri ai acidului oleinic cu pentaeritritul, prezentînd o soluţie vîscoasă, opalescentă, de culoare brună-deschisă, Se amestecă bine cu grăsimile, hidrocarburile, stabilizează emulsiile de tipul A/U.

Emulgator T-2 — eter al glicerolului polimerizat cu acidul stearic — prezintă o masă solidă de culoare gălbuie sau brună-deschisă, cu temperatura de topire 60°C. Se utilizează ca stabilizator în emulsii, linimente-unguente.

Agenţii de dispersie amfoteri sînt substanţe care pot funcţiona în soluţie sub formă de anioni sau cationi, dependent de pH; la punctul izoelectric coexistă ambele forme. Moleculele lor prezintă concomitent aminogrupe (caracter bazic) şi grupe sulfoeterice, carboxile şi sulfonice (cu caracter acid). Majoritatea amfoterilor prezintă produse naturale.

Gelatoza, spre exemplu, este un produs al hidrolizei incomplete a gelatinei cu apa în raportul 1:2, petrecut în autoclavă timp de 2 ore la presiunea 2 atmosfere. În urma hidrolizei, gelatina pierde capacitatea de gelificare, păstrîndu-şi, însă, proprietatea de emulsionare, şi poate substitui guma arabică. Este uşor atacată de microorganisme, de aceea se utilizează la prepararea emulsiilor *ex tempore*. Poate fi folosită şi ca stabilizator în suspensie.

Cazeina este un produs căpătat din cazeinogenă, proteina laptelui. Substanţa, precum şi sarea sa de natriu se folosesc ca emulgatori, dar sînt sensibili la acizi şi săruri de calciu. La folosirea cazeinei pot rezulta emulsii cu dispersie înaltă.

Laptele praf este un emulgator natural (U/A) ce conţine ca agent de emulsie cazeina. Se foloseşte în proporţia 5—10% la prepararea emulsiilor.

Gălbenuşul de ou este o emulsie concentrată de trigliceride în apă datorită vitelinei şi colesterolului, utilizaţi la prepararea emulsiilor U/A. Cu un gălbenuş de ou pot fi emulsionate 10,0—15,0 g ulei. Practic, gălbenuşul de ou se aduce la mojar cu apă în cantitate de 2—3 ori mai mare ca masa lui, se amestecă şi se adaugă treptat uleiul sub agitare. Se recomandă adăugarea conservanţilor (10—20% alcool etilic, 0,35% acid benzoic sau natriu benzoat).

Lecitinele din ou sau din soia prezintă mase galbene, translucide, higroscopice. Caracterul amfoter al moleculei lor permite obţinerea emulsiilor de ambele tipuri, acestea fiind dependente de raportul fazelor şi compoziţia fazei uleioase. Se dispersează lecitina într-o cantitate egală de apă la mojar şi se lasă în repaus cîteva minute, după ce se adaugă treptat uleiul şi se emulsionează. Emul-

siile posedă stabilitate redusă, deoarece lecitina hidrolizează.

Ceara de albine este un emulgator de tipul A/U, conține palmitat și cerobat de miricil, acizi grași liberi, hidrocarburi, alcooli liberi și fitosterină. Se folosește la prepararea emulsiilor de uz extern. Dintre toți agenții de dispersie, cei mai puțin toxici sînt tensioactivii neiogeni, urmați de anionactivi; cei mai toxici sînt cationactivii.

Sistemul de balanță hidrofil-lipofil (BHL). Considerînd că o moleculă de tensioactiv este dipolară, adică formată dintr-o grupare lipofil-hidrofilă, s-a stabilit un mijloc convenabil de selectare a emulgatorilor. În acest sistem, propus de M. C. Griffin, se atribuie o valoare numerică fiecărui emulgator, în funcție de balanța hidrofil-lipofilă (Hidrophile Lipophile Balance — HLB).

Fiecare emulgator tensioactiv are valoare numerică ce rezultă din calculul raportului stochiometric dintre porțiunile hidrofilă și lipofilă ale moleculei respective. Inițial, aceste valori au fost stabilite la tensioactivii neionici, fiind apoi fixate empiric și cifrele pentru celelalte tipuri de emulgatori. Cunoașterea valorilor BHL oferă posibilitatea de a caracteriza tensioactivii — ele reflectă solubilitatea în apă sau ulei, tensiunea superficială, constanta dielectrică etc.: cu cît este mai mare valoarea BHL, cu atît substanța este mai hidrofilă. Scara numerică a valorilor BHL a fost stabilită între 1 și 40, punctul de echilibru la care hidrofilia este egală cu lipofilia fiind 10 (fig. 75).

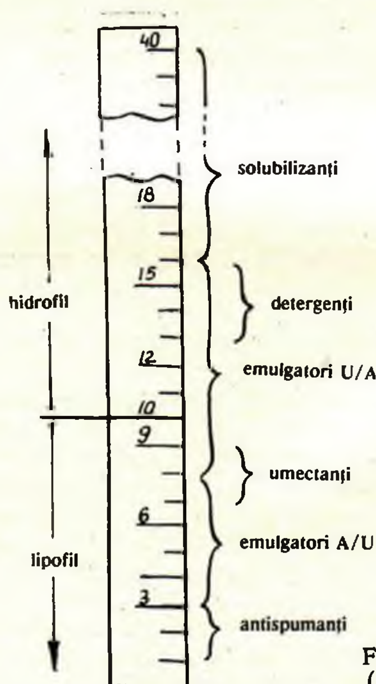


Fig. 75. Scara vaporilor *BHL* (după M. C. Grifiin)

Tensioactivii cu valoarea BHL 3—6 pot fi utilizaţi la obţinerea emulsiilor A/U, iar cei cu valori 8—18 sînt adecvaţi în prepararea emulsiilor U/A.

Substanţele cu valori BHL scăzute au proprietăţi antispumante. Tensioactivii cu valori cuprinse între 13 şi 16 spumifică cu apa fiind detergenţi, iar tensioactivii cu valori BHL peste 16 sînt solubilizanţi pentru sistemele apoase.

Pentru a căpăta sisteme disperse stabile, se recomandă folosirea amestecului tensioactivilor cu diferite caractere, de aceea o aplicaţie importantă a sistemului BHL este determinarea concentraţiei în cazul asociaţilor de emulgatori. Calculul se face prin sumarea valorilor dependent de proporţii, după formula Griffin:

$$\text{BHL al amestecului de tensioactivi} = \frac{\rho_1 (BHL_1) + \rho_2 (BHL_2)}{100},$$

unde ρ_{S1} şi ρ_{S2} exprimă concentraţiile tensioactivilor în amestec.

Pentru a obţine un amestec optim de emulsionare, se recomandă folosirea a doi tensioactivi, dintre care unul să fie emulgator de tip A/U, altul — de tip U/A. Se prepară o serie de emulsii cu conţinut fix al fazei uleioase şi concentraţia sumară fixă a emulgatorilor, variind numai raportul dintre emulgatori. Proprietăţile emulsiilor şi stabilitatea lor vor depinde de valoarea BHL (tab. 21) şi de structura moleculelor emulgatorilor.

Selectarea agenţilor de dispersie. Tensioactivii utilizaţi la prepararea sistemelor disperse trebuie să fie eficace în concentraţii mici (1—2%), să nu posede acţiune farmacodinamică proprie, să nu reacţioneze cu substanţele medicamentoase sau antisepticele cu care se asociază, să fie stabili în timp. Selectarea lor este dictată de tipul sistemului dispers, modul de administrare a substanţei

Tabelul 21

Valorile aproximative ale BHL pentru unii tensioactivi

Denumirea chimică	Denumirea comercială	Valoarea BHL
Sorbitantrioleat	Span-85	1,8
Sorbitantristearat	Span-65	2,1
Sorbitanmonooleat	Span-80	4,3
Sorbitanmonostearat	Span-60	4,7
Gumă arabică	—	8,0
Polietilenglicollaurileter	Brij-30	9,6
Polietilenglicolsorbitanmonooleat	Tween-81	10,0
Metilceluloză	Methocel-15	10,5
Polietilenglicolsorbitantrioleat	Tween-85	11,0
Polietilenglicolmonostearat	Myrj-45	11,1
Trietanolamină oleat	—	12,0
Tragacanta	—	13,2
Polietilenglicolsorbitanmonostearat	Tween-60	14,9
Polietilenglicolsorbitanmonooleat	Tween-80	15,0
Natriu oleat	—	18,0
Kaliu oleat	—	20,0
Natriu aurilsulfat	Duponal	40,0

medicamentoase, precum şi de utilajul disponibil, considerentele economice.

SOLUŢII COLOIDALE (SOLUŢIONES COLOIDALAE)

Coloizii prezintă forme intermediare între soluţiile molecular-ionice şi microeterogene. Ei pot fi clasificaţi în trei grupuri, dependent de atracţia dintre particulele fazei dispersate şi moleculele mediului de dispersie: coloizi hidrofili, hidrofobi şi amfifili (de asociere).

Soluţiile coloidale hidrofile posedă afinitate bine exprimată faţă de mediul de dispersie, formînd uşor cu el dispersii coloidale, care mai sînt numite soli. Astfel de sisteme rezultă prin dizolvarea simplă în urma hidratării. Din coloizii hidrofili fac parte: guma arabică, gelatina, tragacanta, metilceluloza, pectina, alginaţii, alte gume sau substanţe macromoleculare. Toţi coloizii hidrofili sînt standardizaţi ca soluţii ale substanţelor macromoleculare.

Coloizii hidrofobi nu posedă afinitate faţă de mediul de dispersie şi sînt practic insolubili în el; viscozitatea mediului de dispersie este puţin influenţată. Ei se deosebesc prin sensibilitatea deosebită faţă de electroliţi, sub influenţa cărora se coagulează ireversibil, efectul fiind datorat neutralizării sarcinii de particule. Aceşti coloizi prezintă de obicei particule de substanţe anorganice dispersate în apă: sulf, argint, aur, argint iodid etc.

Particulele de soluţii coloidale se găsesc sub formă de micele, compuse dintr-un număr mare de molecule de substanţă şi molecule de electrolit. O premisă pentru existenţa particulei coloidale hidrofile este solubilitatea extrem de mică a fazei disperse în solvent. Aglomerarea de molecule formează agregatul micelei, iar straturile de ioni ce înconjoară nucleul (învelişurile de adsorbţie şi difuzie) apar în urma adsorbţiei ionilor sau disocierii moleculelor de la suprafaţa nucleului sub influenţa mediului extern. Se prepară coloizii hidrofobi prin dispersare, condensare sau agregare.

Coloizii amfifili sînt molecule sau ioni amfifili ai agenţilor tensioactivi. Aceste substanţe dau în soluţii diluate omogene; la concentraţii mai mari moleculele se asociază formînd micele, iar dispersia capătă unele caracteristici ale dispersiilor coloidale. Micelizarea apare peste o anumită concentraţie, numită concentraţie micelară critică.

Porţiunea hidrofilă sau lipofilă a moleculei amfifile este solvatată, indiferent de faptul dacă mediul de dispersie este apos sau neapos. Viscozitatea sistemului creşte o dată cu sporirea concentraţiei amfifile (micelele cresc ca număr şi devin asimetrice). In soluţii apoase, concentraţia micelară critică este redusă prin adăugarea electroliţilor.

Proprietăţile soluţiilor coloidale

Conform aspectului exterior şi unor proprietăţi, soluţiile coloidale se aseamănă cu soluţiile adevărate de săruri şi alte substanţe. Ele sînt translucide după filtrare prin hîrtia compactă de filtru,

nu lasă pe ea precipitat, pot fi diluate cu apă sau concentrate pînă la o anumită limită, fără a precipita etc. Dar, cu toate acestea, soluțiile coloidale se deosebesc esențial de cele reale prin alte proprietăți. Spre deosebire de soluțiile moleculare (reale), la fel de transparente atît în lumina directă, cît și în cea reflectată, soluțiile coloidale sînt translucide în prima și opalescente în cea de a doua (fenomenul Faraday—Tindall). Ele pot fi adsorbite de membrana semiimpermeabilă în dializă și se mai deosebesc de soluțiile reale prin presiune osmotică mică.

Una dintre proprietățile caracteristice ale soluțiilor coloidale este instabilitatea. Adesea e de ajuns ca la o soluție coloidală să se adauge o anumită cantitate de soluție de electrolit sau ca ea să fie încălzită pînă la o anumită temperatură, ca să înceapă agregarea fazei dispersate (coagularea): particulele, ajungînd la o anumită mărime, nu mai pot suspenda și precipita (sedimentarea coloidului).

O trăsătură specifică a tuturor soluțiilor coloidale este modificarea spontană a lor în timp (învechirea coloizilor), care termină cu coagularea spontană. Produsul de învechire a majorității coloizilor e condiționat de scăderea gradului de dispersie al particulelor coloidale și de micșorarea sarcinii electrice.

Solii coloizilor liofili sînt mai stabili față de electroliți decît solii coloizilor liofobi, de aceea adăugarea unui coloid liofil la o dispersie liofobă poate contribui la mărirea stabilității acesteia. Prezența coloidului hidrofil contribuie, totodată, la mărirea gradului de dispersie.

Substanța adăugată la un coloid hidrofob este numită protector, iar procesul — protejare (se realizează prin adsorbția coloidului protector pe suprafața particulelor de coloid hidrofob). În protejare, particula coloidului hidrofob e înconjurată de un înveliș de solvent și capătă stabilitate sporită. Din coloizii protejați folosiți în practica farmaceutică fac parte, de exemplu, unii compuși ai argintului cu proteinele (colargol, protargol), care conțin și un exces de proteină, pentru a stabiliza soluția coloidală după preparare. Datorită protejării, unii coloizi capătă noi proprietăți importante: dizolvare spontană, reversibilitate, stabilitate.

Din punct de vedere biologic, coloizii sînt deosebit de importanți, întrucît toate formele vitale pot fi considerate avînd loc în sisteme coloidale. Administrarea soluțiilor este mai preferabilă în comparație cu medicamentele sub formă cristaloidă: spre exemplu, protargolul și colargolul cu acțiune antiseptică (argintul se află sub formă neionizată) sînt mai puțin iritanți decît sărurile ionice de argint, iar sulful coloidal este mult mai activ decît cel brut pulverizat.

Prepararea soluțiilor coloidale

În practica farmaceutică, mai frecvent sînt utilizate soluțiile de ihtiol, protargol și colargol.

Soluția de ihtiol. Ihtiolul este un lichid siropos, aproape negru, iar în strat subțire — brun, cu gust și miros specific puternic. Este un coloid protejat natural, prezintă o soluție apoasă de uleiuri tiofenice, peptizate în soluție de săruri amoniacale ale acizilor sulfonici.

Exempli causa: Rp.: *Sol. Ichthyoli 10% 200 ml*
Kalii iodidi 5,0
M. D. S. *Extern, cîte 2 linguri la o clismă.*

Pentru a evita acțiunea coagulantă a kaliului iodid (electrolit), se recomandă de a-l adăuga la soluția de ihtiol sub formă de soluție: într-o patentulă de porțelan se cîntăresc 20,0 g ihtiol, la care se adaugă treptat apă purificată pînă la 150 ml. Soluția rezultată se strecoară în flaconul de eliberare, în care se adaugă apoi 50 ml soluție de kaliu iodid 10%; totul se amestecă.

Soluția de protargol. Protargolul prezintă o pulbere galbenă-brună sau cafenie, fără miros, cu gust amărui și puțin strigent. Rolul de coloid protector îl joacă produsele de hidroliză ale protidelor (albuminații de natriu). Protargolul conține 7,7—8,3% argint oxidat, restul fiind constituit de compusul macromolecular protector, din care cauză procesul de peptizare este precedat de etapa de turgesciere, care decurge mai lent.

Exempli causa: Rp.: *Sol. Protargoli 0,5% 200 ml*
D. S. *Extern, pentru spălarea vezicii urinare.*

Apa purificată (aproximativ 150 ml) se toarnă într-un vas cu suprafață mare (patentulă de porțelan pentru evaporare). Protargolul se presară în strat subțire pe suprafața apei și se lasă pînă la dizolvare completă. Soluția nu trebuie agitată, întrucît procesul provoacă aglutinarea în cocoloși, iar spuma formată implică particulele de protargol, încetinind peptizarea.

Soluția rezultată se strecoară prin vată în flaconul de eliberare, apoi, prin aceeași vată, se adaugă restul cantității de apă, pînă la volumul necesar. Preparatul este fotosensibil: argintul oxidat se descompune sub acțiunea luminii, transformîndu-se în argint metalic și oxidînd produsele de hidroliză ale protidelor. Se prepară soluția de protargol *ex tempore* și se eliberează în flacoane de culoare oranj.

Protargolul este incompatibil cu sărurile metalelor grele: se formează albuminate insolubile. Soluțiile lui, posedînd reacție alcalină, sînt incompatibile cu sărurile de alcaloizi și compuși organici azotici — precipită bazele.

Soluția de colargol. Colargolul sau argintul coloidal prezintă plăci de culoare verde-închisă sau albastră-închisă cu luciu metalic; conține 70% argint (restul — albuminate).

Exempli causa: Rp.: ***Sol. Collargoli 1% 100 ml***
D. S. *Extern, pentru spălarea plăgilor.*

Colargolul se toarnă într-un mojar curat de porțelan, se adaugă

la el o parte din apa purificată. Amestecul se lasă 3—5 min, pentru îmbibarea colargolului, apoi, amestecînd treptat, se adaugă restul de apă. Soluţia se strecoară prin vată sau prin filtrele de sticlă nr. 1, nr. 2. Se prepară aceste soluţii *ex tempore* şi se eliberează în flacoane de culoare închisă. Incompatibilităţile sînt aceleaşi ca şi la protargol.

Exempli causa: Rp.: *Collargoli 2,5*
Glyceroli
Aquae purificatae aa gtts. XX
M. D. S. *Extern, pentru tonometrie în practica oftalmologică.*

Colargolul se trece în mojar, se triturează cu glicerol, apoi se adaugă apa. Solii de colargol coagulează uşor sub acţiunea acizilor şi sărurilor metalelor grele, substituind ionul de natriu în stratul difuz al particulei coloidale cu ioni de hidrogen sau metale grele (pot fi stabiliţi cu ajutorul bazelor). Soluţia de natriu hidroxid 0,1 N poate regenera stratul protector al coloidului (10 picături soluţie 0,1 N natriu hidroxid la 100 ml soluţie colargol).

SUSPENSII FARMACEUTICE (SUSPENSIONES)

Suspensiile prezintă sisteme disperse, în care particulele insolubile de substanţe solide sînt repartizate în lichid. Sînt destinate pentru uz intern, extern sau parenteral. Pot sedimenta, dar la agitare (1—2 min) trebuie să dea o dispersie omogenă şi să permită o prelevare corectă a dozelor prescrise.

Substanţele medicamentoase dispersate pot fi nu numai pulberi insolubile, dar şi pulberi cu solubilitate limitată în mediul de dispersie. Mărimea particulelor variază între 0,1—100 µm; mediu dispersant pot fi apa, alcoolul, glicerolul, uleiurile, extractivele apoase etc. Vehiculul se asociază uneori, conform indicaţiilor, cu coloizi protectori, aromatizanţi, conservanţi, educloranţi etc.

În practica farmaceutică, dependent de proprietăţile fizice şi metodele de preparare, suspensiile sînt clasificate convenţional în două grupuri: mixturi agitante *(Mixturae agitandae* — suspensii grosiere), **mixturi opalescente şi tulburi *(Mixturae turbidae* —** suspensii fine, în care, spre deosebire de primele, particulele solide nu sedimentează rapid şi nu formează precipitate.

Suspensiile se formează atunci cînd:

substanţa medicamentoasă prescrisă este insolubilă în lichidul dispersant;

cantitatea de substanţă medicamentoasă prescrisă depăşeşte solubilitatea sa în lichidul dat;

în urma interacţiunii dintre substanţele medicamentoase prescrise rezultă o substanţă insolubilă;

substanţa solubilă în lichidul dat precipită după adăugarea unui alt lichid, în care substanţa este insolubilă (adăugarea soluţiilor alcoolice la soluţiile apoase şi viceversa).

În funcţie de proprietăţile substanţelor medicamentoase solide

prescrise, există: suspensii de substanțe superficial hidrofile insolubile (se umectează ușor; de exemplu suspensiile apoase de zinc oxidat, calciu carbonat) și suspensii de substanțe insolubile superficial hidrofobe (se umectează puțin sau nu se umectează deloc: de exemplu suspensiile apoase de camforă, mentol, sulf etc.).

Pulberile hidrofile nu prezintă dificultăți la dispersare în apă. Ele atrag moleculele de apă, care formează un înveliș de solvatare ce protejează particulele, împiedicînd procesul de aglomerare și sedimentare rapidă a lor. La suprafața particulelor hidrofobe aderă un strat de aer, ceea ce duce la flotare (de exemplu sulful, sulfamidele, talcul etc.). Dependent de proporțiile substanțelor medicamentoase, se selectează și metodele de preparare a suspensiilor.

Suspensiile ca formă medicamentoasă oficinală posedă unele avantaje: substanțele insolubile se absorb mai bine și mai deplin decît în pulberi (datorită gradului mărit de dispersie); poate fi prolongată acțiunea substanțelor medicamentoase; pot fi utilizate pe larg corectivele (siropurile, uleiurile eterice, esențele, apele aromatice etc.).

Din dezavantaje vom menționa: posibilitatea de descompunere hidrolitică a substanțelor; imposibilitatea prescrierii în suspensii-mixturi a substanțelor puternic active (ultimele se prescriu numai în cantitate ce nu depășește doza unică maximă).

Prepararea suspensiilor

Suspensiile se prepară prin dispersare și prin condensare. Prin dispersare suspensiile se formează în urma micșorării treptate a particulelor pînă la mărimea particulelor coloidale. Dispersarea mecanică poate fi efectuată la mojar sau folosind dispozitive de pulverizare adecvate.

Pentru a mări gradul de dispersie, pot fi folosite lichide cu acțiune de despicare de pană (efectul Rebinder). Rolul principal în proces aparține raportului optim dintre faza dispersată solidă și faza lichidă, care a fost determinat experimental de B. V. Dereaghin și este egal cu 1,6÷2,5 (adică, la 1,0 g de substanță trebuie luate 0,4—0,6 ml lichid). Prin dispersare rezultă suspensii agitante.

Prin condensare, suspensiile rezultă datorită măririi particulelor substanțelor inițiale ce se aflau în stare de ioni sau moleculară. Mixturile obținute se numesc opalescente.

Prepararea suspensiilor din substanțe hidrofile. În practica farmaceutică, mai frecvent pot fi întîlnite suspensiile următoarelor substanțe medicamentoase hidrofile, care nu turgescează în apă: aluminiu hidroxid, magneziu hidroxid, magneziu oxid, magneziu carbonat bazic, calciu carbonat, zinc oxidat etc.

Suspensiile pot fi preparate prin două metode: suspendare obișnuită și turbulență. Prin suspendare, substanța medicamentoasă solidă se toarnă în mojar, unde se triturează minuțios la uscat; se

adaugă apoi o cantitate mică de lichid umectant (0,4—0,6 ml la 1,0 g de substanță). Pasta rezultată se spală din mojar cu restul de lichid în flaconul de eliberare.

Metoda de preparare prin turbulență e preferabilă numai în cazul unor substanțe hidrofile, mai ales a lichidelor nevîscoase, care umectează substanțele solide. Substanța medicamentoasă se triturează la mojar cu o mică cantitate de lichid, apoi se adaugă o porțiune nouă de lichid într-o cantitate mai mare; amestecul se tulbură, se lasă pe cîteva minute pentru a sedimenta, suspensia fină se decantează atent în flaconul de livrare. Precipitatul rămas în mojar se triturează din nou, se adaugă la el o nouă porție de lichid etc.— operațiile se repetă, pînă cînd se transformă în suspensie fină tot precipitatul.

Exempli causa: Rp.: *Bismuthi subnitratis 6,0*
Sirupi Althaeae 20 ml
Aquae purificatae 200 ml
M. D. S. *Intern, cîte o linguriță de 5 ori/zi.*

Avem o formă medicamentoasă lichidă (suspensie — mixtură agitantă), cu conținut de substanță hidrofilă (bismut subnitrat) și sirop. Ea poate fi preparată prin metoda de turbulență. Pentru aceasta, 6,0 g bismut subnitrat se triturează la uscat în mojar, apoi se adaugă 3 ml apă purificată. Pasta rezultată în cîteva etape, sub formă de suspensie fină, se transvasează cu restul de apă în flaconul de eliberare. La sfîrșit, se adaugă 20 ml sirop de nalbămare. Dacă în componența suspensiei este prescris vreun sirop, glicerol sau alt lichid vîscos, triturarea poate fi efectuată mai întîi cu aceste lichide.

Suspensia poate fi preparată și prin dispersare: bismutul subnitrat se dispersează minuțios în mojar cu o cantitate mică de sirop (3 ml), pasta obținută se diluează cu restul siropului, apoi, sub formă de suspensie fină, se transvasează cu apă în flaconul de livrare. Prezența siropurilor sporește viscozitatea mediului dispersant, mărind și stabilitatea suspensiilor la substanțele hidrofile.

Se etichetează aceste preparate pentru uz intern și se eliberează cu mențiunea: «A agita înainte de administrare», «A păstra la rece».

Exempli causa: Rp.: *Sol. Natrii hydrocarbonatis 1% 150 ml*
Magnezii oxydi 3,0
M. D. S. *Intern, cîte o lingură de 3 ori/zi.*

Avem de preparat o formă medicamentoasă lichidă (suspensie — mixtură agitantă), cu conținut de substanță hidrofilă (magneziu oxid).

Se măsoară 120 ml apă și 30 ml soluție 5% natriu hidrocarbonat. Se triturează minuțios la mojar 3,0 g magneziu oxid cu 1,5—2,0 ml soluție. Pasta obținută se trece cu restul soluției, sub formă de suspensie fină, în flaconul de eliberare. Preparatul se eticheteа-

ză pentru uz intern și se eliberează cu mențiunea: «A agita înainte de administrare».

Prepararea suspensiilor din substanțe hidrofobe. Deosebim substanțe cu caracter hidrofob puternic pronunțat (camfora, mentolul, timolul, sulful) și puțin pronunțat (terpinul hidrat, fenilul salicilat, benzonaftolul, sulfamidele: streptocidul, norsulfazolul, sulfadimezina, sulfadimetoxina etc.). Prepararea suspensiilor va depinde în cazul acestor substanțe de proprietățile hidrofobe ale lor. Pentru a obține suspensii stabile cu substanțe hidrofobe, se folosesc agenți de dispersie (tensioactivi), care pot avea și funcții de umectanți, atunci cînd reduc hidrofobia particulelor, favorizează dispersarea, reduc viteza de sedimentare și permit o redispersare ușoară.

De obicei, agenții de suspendare sporesc viscozitatea mediului dispersant și formează pe suprafața particulelor dispersate un strat protector. In acest scop pot fi utilizați agenți naturali: guma arabică, tragacanta, alginați, pectinele, gelatoza, derivații celulozei (metilceluloza, carboximetilceluloza-natriu), polimerii sintetici (polivinolul, polivinilpirolidona, carbopoli) etc.

Cantitatea agenților de dispersie nu trebuie să depășească masa substanțelor supuse suspendării. Pentru a suspenda 1,0 g de substanță cu caracter hidrofob puțin pronunțat, se utilizează 0,5 g agent de dispersie, iar pentru aceeași cantitate de substanță cu caracter hidrofob puternic pronunțat agentul se ia în proporție egală.

Suspensia cu fenil salicilat.

Exempli causa: **Rp.:** *Phenylii salicylatis 3,0*
Aquae purificatae 200 ml
M. D. S. *Intern, cîte o lingură de 3 ori/zi.*

In rețetă e prescrisă o formă medicamentoasă lichidă (suspensie — mixtură agitantă), conținînd o substanță cu caracter hidrofob puțin pronunțat. Procesul de preparare a ei va fi următorul: la mojar, se vor pulveriza fin 3,0 g de fenil salicilat cu 20 picături de alcool, apoi se vor adăuga 1,5 g gelatoză (sau alt agent de dispersie) și 2—3 ml apă, continuînd dispersarea; amestecul rezultat se va suspenda cu restul cantității de apă și se va trece în flaconul de livrare. Preparatul finit se va eticheta pentru uz intern și se va elibera cu mențiunea: «A agita înainte de administrare».

Dacă ca agent de dispersare se va folosi metilceluloză, fenilul salicilat fin pulverizat se va suspenda direct în mojar cu 75 ml mucilag de metilceluloză 2%. Suspensia obținută se va transvaza cu restul de apă (125 ml) în flaconul de livrare.

Suspensia cu camfor.

Exempli causa: **Rp.:** *Adonizidi 10 ml*
Camphorae 1,5
Natrii bromidi 2,0
Aquae purificatae 150 ml
M. D. S. *Intern, cîte o lingură de 3 ori/zi.*

Forma medicamentoasă lichidă prescrisă prezintă o suspensie —

mixtură agitantă, conținînd o substanță cu caracter hidrofob puternic pronunțat (camfor), una puternic activă (adonizid) și alta fotosensibilă (natriu bromid).

Se prepară remediul astfel: 1,5 g camfor se triturează la mojar cu 20 picături de alcool etilic pînă la o pulbere fină; la pulberea umedă se adaugă 1,5 g gelatoză și 1,5 ml soluție de natriu bromid 20%, apoi se triturează minuțios amestecul. Pasta obținută se diluează treptat cu restul de soluție natriu bromid (8,5 ml) și se suspendă cu 140 ml apă. Suspensia rezultată se transvazează în flaconul de livrare, în care se adaugă 10 ml adonizid. Se etichetează pentru uz intern, cu mențiunea: «A agita înainte de administrare».

Dacă camforul se stabilizează cu metilceluloza, la camforul pulverizat fin la mojar cu etanol se adaugă treptat 75 ml hidrogel de metilceluloză 2%; se triturează minuțios. Amestecul obținut se suspendă cu 75 ml apă și 10 ml soluție natriu bromid 20%. Suspensia se trece în flaconul de livrare, unde se adaugă 10 ml adonizid.

Suspensii cu sulf. Sulful precipitat przintă o pulbere amorfă galbenă-palidă, fără miros, practic insolubilă în apă. Substanța are o suprafață pronunțat hidrofobă, însă se umectează ușor cu alcool etilic și glicerol.

Suspensiile de sulf obținute la triturarea cu aceste lichide sînt puțin stabile. Prin agitare, în suspensia de sulf se încorporează bule mici de aer, suprafața cărora este de asemenea hidrofobă; sulful e adsorbit ușor pe suprafața acestor bule și se separă sub formă de strat spumos.

La prepararea suspensiilor cu sulf nu se recomandă folosirea agenților de dispersie ce sporesc viscozitatea mediului dispersant, deoarece scad din activitatea farmacologică a sulfului, efectul terapeutic al căruia e condiționat de sulfizi și acidul pentationic, rezultați în reacția de oxidoreducere cu substanțele organice. Prezența agenților de dispersie dificultează reacția.

Sulful precipitat, folosit numai pentru uz extern (pentru uz intern, este inadmisibil, deoarece este redus în intestin pînă la hidrogen sulfurat, care cauzează acțiuni nedorite) poate fi stabilizat cu săpun (0,1—0,2 g la 1,0 g de sulf).

Suspensia stabilă de sulf se obține și prin utilizarea agentului de dispersie *glucan* (poliglucid produs de fungii *Aureobazidium pullulans*). Soluția apoasă de glucan 0,4% a fost propusă de Institutul de chimie și farmacie din Sanct-Peterburg (N. I. Elinov și alții), pentru stabilizarea suspensiei de sulf 5%. Suspensia trecută prin dispergator și cu conținut de conversant (Sol. mertiolat 1:100 000) este stabilă timp de un an.

Particulele de sulf pot fi de asemenea solvatate (hidrofilizate) cu alcool etilic în concentrație nu mai mică de 54% (se evită flotarea sulfului). Acțiunea hidrofilizantă a alcoolului este remarcată și la alte substanțe: xeroform — nu mai puțin de 20—21%; etazol — 46—49%; norsulfazol — 24%; streptocid — 23—24%; sulfadimezin — 18%.

E x e m p l i c a u s a: **Rp.**: *Sulfuris praecipitati 2,0*
Glyceroli 5,0
Aquae purificatae 90 ml
M. D. S. *Extern, pentru aplicare pe pielea mîinilor.*

Forma medicamentoasă lichidă prescrisă prezintă o suspensie agitantă, conţinînd substanţă cu caracter hidrofob puternic pronunţat (sulf precipitat).

Sulful (2,0 g) se triturează în mojar cu cîteva picături de glicerol, care umectează bine suprafaţa particulelor de sulf. Se adaugă apoi 0,4 g săpun, restul cantităţii de glicerol; se triturează minuţios. Amestecul rezultat se suspendă cu 90 ml apă şi se trece în flaconul de livrare. Preparatul finit se etichetează pentru uz extern, cu menţiunea: «A agita înainte de administrare».

E x e m p l i c a u s a: **Rp.**: *Sulfuris praecipitati 5,0*
Camphorae 3,0
Glyceroli 10,0
Spiritus aethylici 90% 50 ml
M. D. S. *Extern, pentru aplicări pe piele.*

Avem de preparat o formă medicamentoasă lichidă — suspensie agitantă, conţinînd substanţe cu caracter hidrofob puternic pronunţat (sulf precipitat, practic insolubil în apă şi alcool) şi camforă (solubilă în alcool).

Se triturează la mojar sulful pulverizat (5,0 g) împreună cu 25 ml alcool, se adaugă soluţia alcoolică de camforă (25 ml), preparată separat, şi, în mici porţiuni, glicerol (10,0 g). Suspensia rezultată se transvasează în flaconul de livrare, se etichetează pentru uz extern, cu menţiunea: «A agita înainte de administrare».

Prepararea suspensiilor prin condensare. La prepararea suspensiilor prin condensare, precipitatul rezultă din amestecarea unei soluţii apoase sau lichid apos cu soluţia unui solvent miscibil cu apa (etanol, propilenglicol, polietilenglicol), în care se dizolvă substanţa solubilă în solventul dat şi insolubilă în apă. De exemplu, la amestecarea soluţiilor apoase cu soluţiile alcoolice extractive (tincturi, extracte fluide), din aceste soluţii se scot substanţele extractive ce precipitează fin *(Mixturae turbidae)*. Asemenea mixturi pot fi formate şi prin amestecarea soluţiilor de substanţe care îşi scad reciproc solubilitatea datorită interacţiunii substanţelor dizolvate sau a unor soluţii ce dau naştere la o a treia substanţă insolubilă în apă.

Suspensii-mixturi cu tincturi şi extracte lichide. Tincturile prezintă soluţii alcoolice extractive (40%; 60%; 70%). În urma diluării alcoolului la amestecare cu soluţii apoase, substanţele extractive suspendă sub formă de particule hidrofile foarte mici, rezultînd mixturi opalescente. Mixturile cu extracte lichide sînt mai tulburi, fiind mai bogate în substanţe extractive (1:1, 1:2).

E x e m p l i c a u s a: **Rp.**: *Sol. Natrii bromidi 3% 200 ml*
T-rae Covallariae

T-rae Valerianae $\overline{aa}$ 8 ml
M. D. S. *Intern, cîte o lingură de 3 ori/zi.*

Forma medicamentoasă lichidă prescrisă prezintă o mixtură opalescentă, cu conţinut de tincturi alcoolice. Se prepară astfel: în flaconul de livrare (de culoare brună) se măsoară 170 ml apă purificată, la care se adaugă 30 ml soluţie natriu bromid 20% şi cîte 8 ml tinctură de lăcrimioară şi de odolean. Preparatul finit se etichetează pentru uz intern, cu menţiunea: «A agita înainte de administrare».

Suspensii-mixturi cu conţinut de uleiuri eterice. In practica farmaceutică este folosit frecvent uleiul de anason în diferite compoziţii. Ca exemlpu pot servi licoarea de anason şi amoniac (ulei de anason —2,81 g, soluţie de amoniac 10% — 1,5 ml, etanol 90% — pînă la 100 ml), elixirul pectoral (extract dens de lemn dulce — 60,0 g, apă purificată — 180,0 g, soluţie de amoniac 10% —10,0 g, ulei de anason —1,0 g, etanol 90% — 49,0 g, ca expectorant).

Exempli causa: **Rp.:** *Codeini phosphatis 0,2*
Sol. Calcii chloridi 2% 200 ml
Ellixiris pectorales 5 ml
M. D. S. *Intern, cîte o lingură de 3 ori/zi.*

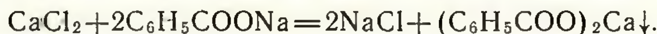
Forma medicamentoasă lichidă prescrisă prezintă o mixtură opalescentă, cu conţinut de substanţă puternic activă (codeină fosfat) şi lichid ce include ulei de anason.

Prepararea: în 192 ml apă purificată se dizolvă 0,2 g codeină fosfat, care se strecoară în flacon, de culoare brună; se adaugă 8 ml soluţie calciu clorid 50% şi 5 ml elixir pectoral. Flaconul cu preparat finit se etichetează pentru uz extern, se sigilează (conţine codeină fosfat) şi se eliberează cu signatură, avînd menţiunea: «A agita înainte de administrare».

Suspensii-mixturi obţinute prin interacţiunea reciprocă a substanţelor. Substanţele ce formează compuşi greu solubili sau îşi scad reciproc solubilitatea se dizolvă separat într-o parte de solvent, apoi soluţiile rezultate se întrunesc. Aceasta oferă posibilitatea de a evita precipitarea şi de a obţine un precipitat fin dispersat.

Exempli causa: **Rp.:** *Natrii benzoatis*
Calcii chloridi $\overline{aa}$ 4,0
Aquae purificatae 200 ml
M. D. S. *Intern, cîte o lingură de 3 ori/zi.*

Avem prescrisă o formă medicamentoasă lichidă (suspensie-mixtură), rezultată prin interacţiunea natriului benzoat cu calciu clorid şi formarea calciului benzoat, insolubil în apă. După adăugarea natriului benzoat la soluţia concentrată de calciu clorid, rezultă calciu benzoat greu solubil, care precipită:



$$CaCl_2 + 2C_6H_5COONa = 2NaCl + (C_6H_5COO)_2Ca\downarrow.$$

Natriul benzoat și calciul clorid se dizolvă separat în jumătate din cantitatea de apă purificată. Pot fi folosite soluțiile lor concentrate, diluate prealabil cu apă și strecurate împreună în flaconul de livrare: calciul benzoat format în aceste condiții rămîne în soluție. Preparatul finit se etichetează pentru uz intern, cu mențiunea: «A agita înainte de administrare».

Exempli causa: Rp.: *Ammonii chloridi*
Plumbi acetatis aa 2,0
Spiritus aethylici 10 ml
Glyceroli 5,0
Aquae purificatae 150 ml
M. D. S. *Extern, pentru aplicări pe pielea capului.*

Forma medicamentoasă lichidă prescrisă în rețeta examinată e o suspensie agitantă, rezultată din interacțiunea amoniului clorid și plumbului acetat, cu formarea plumbului clorid, insolubil în apă și alcool.

În mojar se toarnă cîte 2,0 g de amoniu-clorid și plumb acetat, amestecul se triturează minuțios în prezența a 2 ml apă purificată proaspăt fiartă (pentru a evita formarea plumbului carbonat). Triturarea precipitatului de plumb clorid rezultat permite obținerea unor particule fine, care dispersează ușor. Se adaugă apoi treptat restul cantității de apă, suspensia rezultată se transvasează în flaconul de livrare. Se adaugă 5,0 g glicerol și 10 ml alcool etilic 90%. Preparatul se etichetează pentru uz extern, cu mențiunea: «A agita înainte de administrare».

Controlul calității suspensiilor

Conform Farmacopeii de Stat, suspensiile lăsate în repaus separă particulele de substanțe, dar la o agitare de 15—20 s după 24 ore de păstrare și de 40—60 s după 3 zile preparatul trebuie să omogenizeze (are loc resuspendarea).

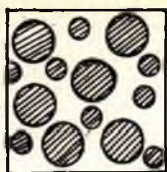
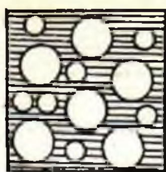
Suspensiile trebuie să posede un grad de dispersie uniform, ultimul putînd fi stabilit prin mai multe metode: numărarea la microscop, controlul sedimentării prin centrifugare etc. Cea mai simplă metodă este numărarea la microscop a particulelor de mărimi diferite.

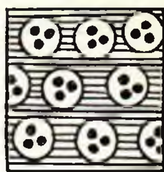
Cu ajutorul cilindrilor gradați, poate fi determinată viteza de sedimentare a suspensiilor prin măsurarea periodică a înălțimii sedimentului, fără a agita sistemul.

Nu se admite ca suspensiile să conțină impurități mecanice. Dacă faza dispersată e mai mare de 5%, se verifică și abaterile de la masă.

EMULSII FARMACEUTICE (EMULSIONES)

Emulsia (Emulsus-muls) prezintă un sistem dispers, compus din două lichide nemiscibile. Ea poate fi destinată pentru uz intern, extern sau parenteral.



U/A A/U A/U/A U/A/U

Fig. 76. Tipurile posibile de emulsii farmaceutice

Ca şi suspensiile, emulsiile sînt sisteme eterogene. Ele sînt formate din două faze — lichide nemiscibile. Una dintre aceste faze, sub formă de globule mici, se repartizează uniform în cealaltă, iar particulele de lichid divizate fin constituie faza dispersată a emulsiei, numită şi faza discontinuă sau internă. Lichidul în care sînt dispersate fazele suspensiei prezintă mediul de dispersie (faza continuă sau externă).

După aspectul exterior, emulsiile se aseamănă cu laptele. Întrucît primele emulsii preparate de farmaciştii antici erau constituite din ulei şi apă, în practica farmaceutică s-au menţinut pînă astăzi expresiile: «fază uleioasă», «fază apoasă».

În funcţie de fază dispersată, pot exista două tipuri distincte de emulsii: unul în care uleiul este dispersat în apă (U/A) şi altul în care apa este dispersată în faza uleioasă (A/U). Pe lîngă emulsiile obişnuite, pot fi obţinute emulsii cu mai multe faze (fig. 76). De exemplu, la dispersarea unui ulei în faza apoasă a unei emulsii de tipul A/U cu trei faze distincte.

Substanţele medicamentoase solubile în apă şi cu gust neplăcut (amar) implică mai multe dificultăţi decît uleiurile, deoarece rămîn în faza discontinuă apoasă a emulsiei U/A. Gustul unor astfel de medicamente solubile poate fi mascat prin emulsionare dublă: substanţa medicamentoasă se încorporează în faza internă a unei emulsii U/A — rezultă o emulsie de tipul A/U/A, preferabilă mai ales pentru uz pediatric.

Tipurile de emulsii diferă esenţial atît după condiţiile preparării, cît şi conform proprietăţilor. Tipul emulsiei poate fi determinat prin diferite probe: diluare, colorare, conductibilitate electrică, cu ajutorul plăcii parafinate etc.

Proba de diluare se efectuează astfel: pe o lamă de sticlă se picură două picături adiacente — una de emulsie şi alta de apă. Dacă ele la atingere se amestecă, emulsia este de tipul U/A, iar dacă picătura de apă se înlocuieşte cu cea de ulei şi ambele se amestecă, emulsia este de tipul A/U *(Pekering)*.

Proba de colorare se execută cu aplicarea soluţiilor de albastru de metilen şi de sudan III. Dacă emulsia se amestecă cu soluţia de albastru de metilen şi apare coloraţie omogenă, ea este de tipul U/A. Procesul în aceleaşi condiţii cu soluţia de sudan III, dacă emulsia se colorează uniform, ea este de tipul A/U *(Robertson)*.

Proba de conductibilitate electrică este mai ridicată în cazul emulsiilor U/A, comparativ cu emulsiile A/U *(Gleyton)*.

Proba cu placa parafinată se efectuează astfel: pe o lamă de sticlă acoperită cu un strat subțire și uniform de parafină se pune o picătură de emulsie: dacă ultima umectează parafina, emulsia este de tipul A/U, iar dacă nu — de tipul U/A.

Emulsionarea este determinată de necesitatea folosirii unor asocieri de uleiuri cu apă sau soluții apoase, în care uleiurile se dozează mai precis. Administrarea substanțelor medicamentoase sub formă de emulsii permite:

mascarea gustului dezagreabil al senzației uleioase care însoțește administrarea orală a uleiurilor;

atenuarea acțiunii iritante a unor substanțe asupra mucoaselor;

sporirea absorbției grăsimilor de către mucoasa intestinală (grăsimile emulsionate sînt hidrolizate mai ușor de sucul pancreatic);

mărirea biodisponibilității unor substanțe medicamentoase insolubile în apă, dar solubile în uleiuri.

Dacă diametrul particulelor este mai mic de 1 nm, administrarea în emulsii a unor uleiuri sau grăsimi permite absorbția directă.

Emulsiile pot fi recomandate ca bază la crearea preparatelor combinate, rezultate din asocierea substanțelor medicamentoase hidrofile, precum și celor hidrofobe. Ele nu sînt lipsite, însă, și de unele dezavantaje: instabilitate fizică, chimică și microbiologică, preparare dificilă. Sub acest aspect, emulsiile se întîlnesc în practica farmaciei mai rar decît alte preparate și ocupă circa 1% din receptura extemporală. Pe bună dreptate, ele sînt trecute în forme medicamentoase preparate la uzină, unde se aplică mai pe larg agenți de emulsionare de tip nou, conservanți și dispozitive de emulsionare. Spre exemplu, folosirea instalațiilor speciale cu oscilații ultrasonore permite obținerea ultraemulsiilor cu un înalt grad de dispersie (mărimea particulelor e micșorată pînă la 0,5 nm), care pot fi administrate și parenteral.

Clasificarea emulsiilor

Clasificarea tradițională distinge emulsii naturale și artificiale. Emulsiile naturale sau din semințe *(emulsia ex seminibus)* sînt obținute din semințe de plante ce conțin uleiuri, emulsionarea fiind datorată prezenței în semințe a unor emulgatori. Emulsiile artificiale *(emulsa ex oleis)* se prepară din uleiuri cu ajutorul emulgatorilor și mai sînt numite emulsii uleioase.

Conform modului de administrare, emulsiile pot fi grupate în: emulsii pentru uz intern, emulsii pentru uz extern și emulsii parenterale (injecții intravenoase). Emulsiile pentru uz intern sînt exclusiv de tipul U/A. Cele pentru uz extern pot fi aplicate pe suprafața pielii și pe mucomembrane (pot fi atît de tipul U/A, cît și de tipul A/U), administrarea lor asigurînd fie o acțiune superficială, fie o anumită resorbție a substanțelor active, dependent de tipul de emulsie. Emulsiile parenterale prezintă preparate administrate intrave-

nos, sub formă de perfuzie (trebuie să corespundă restricţiilor monografiei «Injecţii»).

Prepararea emulsiilor

Emulsiile din seminţe se prepară, după cum s-a menţionat, din seminţe oleanginoase umectate prealabil cu apă, spălate şi cojite prin triturare la mojar. Se adaugă în ele apoi restul de apă, totul se strecoară prin tifon dublu. Dacă în reţetă nu sînt indicate raporturile, pentru a prepara 100,0 g de emulsie se iau 10,0 g seminţe.

Uneori, seminţele se spală cu apă încălzită la 60—70°C, iar triturarea iniţială are loc în prezenţa zahărului luat în cantitate egală cu masa lor, şi cu a zecea parte de apă din masa seminţelor. Dacă seminţele se triturează fără zahăr şi apă, o parte din ulei se elimină sub formă de picături mici, ceea ce dificultează emulsionarea.

Exempli causa: Rp.: *Emulsi seminis Cucurbitae 100,0*
D. S. Intern, cîte o lingură de 3 ori/zi.

Reţeta indică prepararea unei forme medicamentoase lichidă — emulsie din seminţe, pentru uz intern, de tipul U/A.

Seminţele de dovleac conţin circa 40% ulei gras sicativ şi emulgator sub formă de albumine, pectine, globuline (0,43%). Ele se curăţă numai de coajă (tegumentul seminal intern de culoare verde e lăsat intact, întrucît conţine peporetină, care posedă acţiune antihelmintică).

Seminţele curăţate de coajă (10,0 g) se zdrobesc la mojar şi se triturează cu o cantitate egală de zahăr cristalizat, pînă se obţine o pastă. Se adaugă apă, a zecea parte din masa seminţelor; totul se triturează minuţios, pînă rezultă o pastă fină şi omogenă, care se diluează apoi cu restul de apă. Emulsia obţinută are aspect lăptos alb-verzui; ea nu se strecoară prin tifon, pentru a evita înlăturarea tegumentului seminţelor. Deoarece emulsia examinată alterează uşor, ea se prepară *ex tempore,* **fiind administrată ca medicament** antihelmintic în teniază.

Exempli causa: Rp.: *Emulsi seminis Amygdali dulcis 100,0*
D. S. *Intern, cîte o lingură de 3 ori/zi.*

Avem prescrisă o formă medicamentoasă lichidă — emulsie de seminţe, pentru uz intern, de tipul U/A. Cantitatea de seminţe nu este indicată în reţetă, de aceea, pentru a prepara 100,0 g emulsie, se iau 10,0 g seminţe de migdal dulce (conţin 50—60% ulei gras şi nucleoalbumină — emulgator natural).

Seminţele de migdal dulce se curăţă de coajă şi tegumentul colorat bogat în tanin, pentru a evita colorarea emulsiei (tegumentul se înlătură prin macerarea seminţelor timp de cîteva minute în apă caldă la 50—60°C). **După curăţare, seminţele se toarnă în mojar** de porţelan adînc şi, adăugînd la ele 20 picături de apă, se zdrobesc, apoi se triturează pînă la obţinerea unei mase păstoase omogene, la care se adaugă restul de apă. Emulsia rezultată se stre-

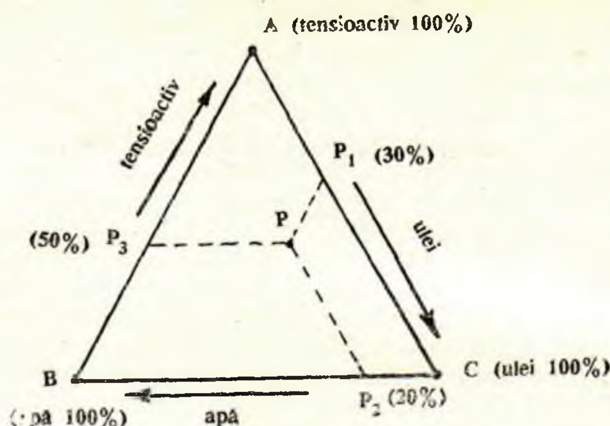


Fig. 77. Raportul componentelor din emulsie

coară în flacon calibrat printr-un strat dublu de tifon, se adaugă apă pînă la masa totală 100,0 g.

Emulsiile uleioase sînt constituite de obicei din trei componente de bază (ulei, apă şi emulgator), la care pot fi adăugate diferite substanţe medicamentoase, conservanţi, aromatizanţi etc. Relaţiile reciproce şi raportul dintre componentele de bază ale emulsiei, care influenţează procesul de emulsionare şi stabilitatea sistemului, pot fi prezentate prin diagramă ternară, în care orice punct de pe suprafaţa triunghiului echilateral corespunde cu proporţiile determinate ale celor trei componente (fig. 77).

Emulsii stabile pot fi obţinute doar cu anumite proporţii de ulei, apă şi emulgator, zona acestor emulsii fiind foarte limitată. Faptul poate fi ilustrat prin sistemul *apă—ulei de parafină—tensioactiv neionic* (BHL 8,5) (fig. 78).

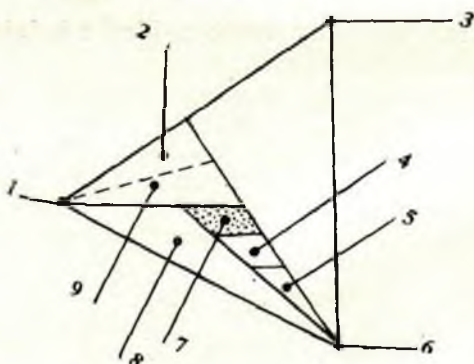


Fig. 78. Diagrama ternară a formelor de emulsii şi a stabilităţii lor:
1 — apă; 2 — dispersii micelare; 3 — tensioactiv neionic; 4 — emulsii grosiere; 5 — emulsii instabile; 6 — ulei de parafină; 7 — emulsii fine; 8 — cremare; 9 — emulsii.

Metoda de preparare a emulsiilor se alege dependent de modul de asociere a emulgatorului cu fazele lichide — uleiul şi apa. Pentru a obţine emulsii stabile cu dispersare fină a emulgatorului între cele două faze, este necesar a transforma energia mecanică aplicată la emulsionare în energie superficială.

La prepararea emulsiilor în farmacii pot fi aplicate mai multe metode, dependent de natura şi cantitatea agentului emulsiv, substanţa de emulsionat şi calea de administrare a emulsiei. Printre ele vom menţiona: metoda gumei uscate, metoda gumei umede, metoda flaconului, metoda rusească, metoda seringii etc. Raportul dintre cele trei componente pentru prepararea emulsiei primare vor fi indicate astfel: E:U:A.

Metoda gumei uscate — $(E+U)+A=(1+2)+1{,}5$ — este cunoscută şi sub numirea *metoda continentală* (Bodrimon), fiind aplicată de obicei la prepararea emulsiilor U/A, mai ales cînd în calitate de emulgator sînt utilizaţi gelatoza, guma arabică, guma tragacantă şi altele.

După metoda gumei uscate se realizează în primul rînd emulsia primară *(corpus emulsi)*, constituită din 10 părţi ulei, 5 părţi gumă şi 7,5 părţi apă. Într-un mojar cu fund plat, pereţi aproape verticali şi volum de 3—4 ori mai mare decît cel al emulsiei primare se triturează minuţios uleiul cu gelatoză (gumă arabică, lapte uscat) fin pulverizată, pînă la obţinerea unui amestec omogen. La amestec se adaugă apă, fie imediat, fie în porţiuni mici; totul se triturează energic pînă la obţinerea unei paste albe vîscoase, care constituie emulsia primară.

La finele procesului se aude un sunet specific, emulsia are aspect omogen şi lucios, iar în caz de nereuşită amestecul este puţin uniform avînd aspect perlat, dat fiind prezenţa în el a picăturilor de ulei nefixate. Pistilul trebuie mişcat numai într-un sens — altfel emulsia primară se va distruge. Sub acţiunea forţei de forfecare are loc subţierea emulsiei şi divizarea în particule mai mici, intervalele fiind aproape regulate (fig. 79). Emulsia primară rezultată se diluează cu restul cantităţii de apă adăugată în mici porţiuni, agitînd bine amestecul pentru a-l omogeniza.

Metoda gumei umede — $(E+A)+U=(1+1{,}5)+2$ — este cunoscută şi sub numele *metoda engleză*. In ea agenţii de dispersie sînt utilizaţi exclusiv sub formă lichidă: mucilag de gumă, de metilceluloză, soluţie de gelatoză, gălbenuş de ou etc. Proporţiile de ulei, gumă (emulgator) şi apa sînt echivalente cu cele din metoda continentală. Se prepară mai întîi mucilagul omogen de emulgator, la care se adaugă în proporţiuni mici uleiul. Totul se triturează minuţios după fiecare adăugare; emulsia primară se diluează cu restul cantităţii de apă, adăugată în porţiuni mici.



Fig. 79. Mecanismul de formare a particulelor fazei dispersate la emulsionare (după Taylor)

O deosebită importanță la prepararea emulsiei primare are cantitatea optimă de apă. Cînd se adaugă o cantitate de apă mică, emulsia este prea vîscoasă și se taie. Acest lucru poate fi evitat lăsînd emulsia în repaus pe 1—3 min și adăugînd apoi la ea cîteva picături de apă, după ce se continuă triturarea și adăugarea uleiului. Dacă se adaugă o cantitate mare de apă, emulsia devine fluidă, ceea ce face imposibilă emulsionarea ulterioară a uleiului.

Metoda flaconului sau metoda agitării — (U+E)+A=(1+1)+ +1 — se aplică în cazul cantităților mici de emulsie, mai ales în emulsionarea uleiurilor volatile și compușilor similari. Emulsiile se realizează în flacon uscat, dat fiind că apa aderentă la sticlă provoacă aglomerarea gumei.

Uleiul se amestecă în flacon cu emulgatorul fin pulverizat, pînă la umectarea gumei. La amestecul omogen se adaugă imediat o cantitate de apă egală cu cea de ulei, se agită viguros (mișcări de biciuire), pînă la formarea emulsiei primare. Ultima se diluează cu restul cantității de apă, agitînd energic după adăugarea fiecărei porțiuni de apă.

Emulsiile cu uleiuri volatile sau alte lichide similare necesită o cantitate mai mare de emulgator decît în cazul folosirii uleiurilor grase fixe. Obișnuit, se folosesc părți egale de gelatoză și ulei volatil. O cantitate mai mare de emulgator compensează viscozitatea mică a uleiurilor volatile.

Metoda rusească — (A+U)+E=(1,5+2)+1. Intr-un pahar se cîntărește apa, se adaugă peste ea uleiul. Ambele lichide se toarnă în mojar, unde a fost prealabil triturată cantitatea necesară de emulgator. Amestecul se triturează minuțios pînă la formarea emulsiei primare, care se diluează apoi cu restul cantității de apă, adăugată treptat.

Metoda seringii — (E+U)+A=(1+2)+1,5 — se aplică la prepararea cantităților mici de emulsii. Guma și uleiul se amestecă pînă la omogen, se adaugă apa. Amestecul rezultat se aspiră într-o seringă și se împinge afară (operația se repetă de 8—10 ori; emulgatorul se ia fin pulverizat, pentru a evita obstrucția orificiului seringii).

Cauze de nereușită a emulsiilor. O emulsie nu reușește atunci cînd:

se schimbă raportul optim dintre componente (în special cînd există insuficiența cantității de emulgator);

se utilizează un agent de emulsionare neadecvat;

se aplică o ordine nepotrivită de amestecare sau triturare a emulgatorului cu uleiul;

se triturează fără răbdare, precum și în ambele sensuri, ceea ce face posibilă ciocnirea dintre globule și contopirea lor;

se triturează cu viteză mare, ceea ce duce la distrugerea (ruperea) emulsiei;

se diluează prematur emulsia primară sau peste limita de încorporare a fazei de dispersat.

Raportul fază-volum mai mare de 60% provoacă obținerea emul-

siilor instabile. O influență negativă asupra stabilității emulsiilor pot avea și schimbările accentuate ale temperaturii: creșterea temperaturii în cazul prezenței în sistem a unui emulgator termolabil poate duce la separarea fazelor, iar la înghețare cristalele de gheață din faza apoasă pot distruge pelicula interfacială de emulgator.

Nu se recomandă de adăugat la emulsii agenți de coagulare (electroliți, deshidratanți etc.), care pot provoca în anumite condiții distrugerea lor. Electroliții în cantități mari, dat fiind efectul de salifiere provoacă spargerea emulsiei.

Se vor aplica cu precauție și diferite siropuri. Spre exemplu, siropul simplu de zahăr posedă efect de deshidratare și distruge emulsia, iar cele corective cu mediu acid (de zmeură, vișine etc.) provoacă coagularea ei.

Aparatajul utilizat la emulsionare. Pentru a obține emulsii fine stabile, sînt necesare o amestecare și o agitare suficiente. Triturarea la mojar nu permite totdeauna realizarea unor așa emulsii, de aceea în practica farmaceutică se recurge la aplicarea aparatajului (malaxoare sau agitatoare, omogenizatoare).

Agitatoarele utilizate la amestecarea fazelor emulsiilor posedă dispozitive de forfecare și măcinare, constituite dintr-o elice cu palete, care pot avea diferite configurații (fig. 80). Ultimele execută lovituri puternice, mărunțind materia supusă emulsionării; gradul de dispersie depinde de viteza cu care se mișcă elicea.

Obișnuit, agitatoarele pot asigura numai o dispersie grosieră. Alte dezavantaje ale acestor mașini constau în faptul că ele favorizează încorporarea aerului în emulsie, precum și dimensiuni mari și neuniforme ale globulelor fazei dispersate.

Pentru a desăvîrși calitatea emulsiilor grosiere rezultate, ele trebuie omogenizate. Principiul funcționării omogenizatoarelor se bazează pe agitarea emulsiei grosiere sub presiune și trecerea for-

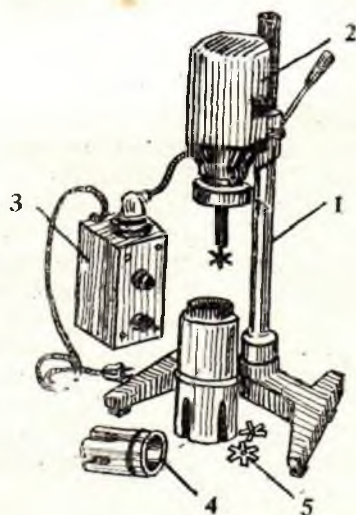


Fig. 80. Malaxor tip *MR-302:*
1 — tijă cu suport; *2* — motor electric cu agitator; *3* — dispozitiv de reglare a turației agitatorului; *4* — vase de emulsionare; *5* — elice de rezervă

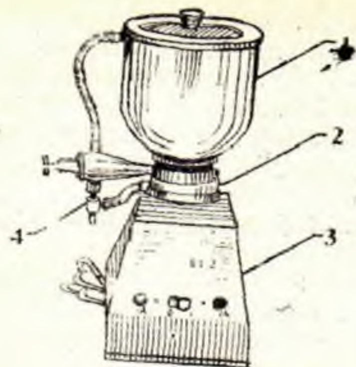


Fig. 81. Omogenizator electric pentru prepararea suspensiilor şi emulsiilor tip *EV-2:*

1 — pîlnie de alimentare; 2 — dezintegrator; 3 — motor electric; 4 — robinet de evacuare.

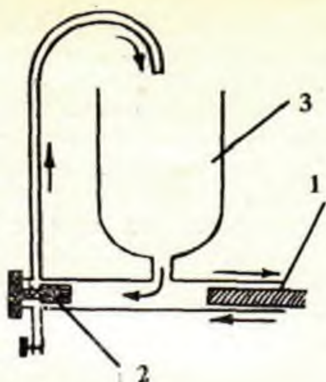


Fig. 82. Schema omogenizatorului cu valvă pentru prepararea emulsiilor:

1 — piston; 2 — duză; 3 — pîlnie de alimentare.

ţată printr-un orificiu foarte fin al unei valve (fig. 81, 82). Emulsia se aspiră cu un piston dintr-o pîlnie de alimentare şi se împinge cu presiune mare prin duze extrem de înguste: la trecerea prin orificii apar forţe de desfacere şi forfecare a emulsiei.

Includerea substanţelor medicamentoase în emulsii. În componenţa emulsiilor pot fi prescrise diferite substanţe medicamentoase. Includerea acestora în formele medicamentoase este influenţată de o serie de factori şi condiţii.

Substanţele hidrosolubile se dizolvă în 1/3—1/4 din cantitatea de apă destinată pentru diluarea emulsiei primare, iar soluţia obţinută se adaugă la emulsia finită. Substanţele liposolubile (camforul, mentolul, anestezina, vitaminele liposolubile, hormonii etc.), cu excepţia fenilului salicilat şi benzonaftolului, se dizolvă prealabil în ulei, mărind cantitatea emulgatorului proporţional cu cea a substanţelor dizolvate, apoi se emulsionează după cum s-a descris mai sus.

Substanţele insolubile în apă şi ulei (sulfamidele) trebuie transformate mai întîi în pulbere foarte fină, apoi triturate cu emulsia rezultată. În caz de necesitate, la amestec se adaugă o cantitate mică de emulgator folosit în emulsia primară.

Fenilul salicilat şi benzonaftolul dizolvate în ulei hidrolizează greu în intestin, proprietăţile curative ale lor fiind la fel mai slabe. În mediul bazic al intestinului fenilul salicilat hidrolizează în acid salicilic şi fenol, care acţionează puternic asupra florei microbiene: acidul salicilic şi fenolul se elimină parţial din organism prin rinichi şi pot acţiona căile urinare ca dezinfectanţi. Benzonaftolul hidrolizează în acid benzoic, care posedă aceleaşi proprietăţi ca şi acidul salicilic şi fenolul, de aceea substanţele sus-menţionate trebuie incluse sub formă de pulbere foarte fină, prin triturare cu emulsia obţinută.

Lichidele (tincturile, extractele fluide, soluțiile alcoolice, siropurile etc.) se adaugă la emulsia rezultată direct în flaconul de livrare. Siropurile se diluează prealabil cu apa.

Emulsiile cu lichide se prepară în condiții igienice deosebite, deoarece pot fi ușor contaminate de microorganisme, care cauzează alterarea lor. Se pregătesc *ex tempore* și se livrează cu mențiunile: «A agita înainte de administrare», «A păstra la rece».

Exemple de preparare a emulsiilor uleioase. Conform indicațiilor Farmacopeii, emulsiile uleioase se prepară de obicei din ulei de piersic sau floarea-soarelui. În lipsa altor indicații, din 10,0 g ulei se prepară 100,0 g emulsie. Dacă în rețetă nu este indicat emulgatorul, selectarea lui rămîne pe seama farmacistului.

Exempli causa: **Rp.:** *Emulsi oleosi 200,0*
D. S. *Intern, cîte o lingură de 3 ori/zi.*

Avem prescrisă o formă medicamentoasă lichidă — emulsie uleioasă de uz intern. Pentru a o prepara, se iau 20,0 g ulei, 10,0 g gelatoză (gumă arabică, lapte uscat etc.) și 15,0 g apă pentru emulsia primară. Cantitatea de apă pentru diluarea emulsiei va constitui: $200-(20+10+15)=155{,}0$ g.

Emulsia primară poate fi preparată după metoda gumei uscate: se toarnă în mojar 10,0 g pulbere de gelatoză, care se triturează minuțios; se adaugă 20,0 g ulei de piersic, totul se amestecă imediat pînă la obținerea unei mase omogene dense, apoi la masa rezultată se adaugă 15,0 g apă și se triturează energic pînă rezultă o pastă albă vîscoasă — emulsia primară (momentul final se apreciază după sunetul caracteristic). Se diluează emulsia cu restul cantității de apă, adăugată în porțiuni mici, agitînd energic pentru omogenizare.

Dacă emulgatorul se utilizează sub formă de mucilag, la prepararea emulsiei se va folosi metoda gumei umede.

Exempli causa: **Rp.:** *Olei Ricini 10,0*
Sol. Methylcellulosae q. s.
U. f. emulsum 100,0
M. D. S. *Intern, cîte o lingură de desert de 3 ori/zi.*

În rețeta examinată e prescrisă o formă medicamentoasă lichidă — emulsie uleioasă pentru uz intern, cu conținut de metilceluloză în calitate de emulgator.

Mai întîi se prepară hidrogelul de metilceluloză: se cîntăresc 5.0 g metilceluloză, la care se adaugă 50,0 g apă la temperatura de 80°—90°C; se lasă în repaus, apoi se adaugă 35,0 g de apă rece și se amestecă pînă la soluție omogenă translucidă. O parte de hidrogel se trece în mojar, unde se adaugă în porțiuni mici 10,0 g ulei de ricin; totul se triturează pînă la obținerea emulsiei primare, care se diluează apoi cu restul de hidrogel.

Exempli causa: **Rp.:** *Mentholi 1,0*
Olei Amigdalarum 20,0
Aquae purificatae ad 200,0

M. D. S. *Intern, cîte o lingură de 3 ori/zi.*

Forma medicamentoasă lichidă prescrisă e o emulsie uleioasă pentru uz intern, cu conţinut de mentol, solubil în ulei.

La încălzire uşoară (40—50°C), mentolul se dizolvă în uleiul de migdale, deci faza uleioasă va constitui 21,0 g. Se mai iau încă 1,0 g emulgator; pentru emulsionare se vor lua în total 11,0 g gelatoză (gumă arabică, lapte uscat etc.). Cantitatea de apă pentru prepararea emulsiei primare va alcătui 16,0 g; pentru diluare se vor lua 152,0 g apă.

Emulsia primară se prepară prin metoda gumei uscate: într-un mojar uscat se tritureazǎ gelatoza, se adaugă la ea uleiul cu conţinut de mentol, se continuă triturarea pînă la obţinerea unei mase omogene, apoi se adaugă apa, mestecînd energic pînă se obţine emulsia primară. Ultima se diluează cu restul de apă şi se omogenizează.

Exempli causa: **Rp.:** *Emulsi ex oleis Ricini 100,0*
Phenylii salicylatis 1,0
M. D. S. *Intern, cîte o linguriţă de 5 ori/zi.*

Forma medicamentoasă lichidă prescrisă prezintă o emulsie-suspensie, cu conţinut de fenil salicilat încorporat sub formă de suspensie. Din 10,0 g ulei de ricin, 5,5 g gelatoză (0,5 g gelatoză se utilizează la stabilizarea fenilului salicilat) şi 10,0 g apă se prepară prin metoda gumei uscate emulsia primară. La ea se adaugă fenilul salicilat fin pulverizat, se tritureazǎ minuţios. Sistemul combinat rezultat (suspensia-emulsie)) se diluează cu apă pînă la masa 101,0 g. Preparatul se etichetează pentru uz intern, cu menţiunea: «A agita înainte de administrare», «A păstra la rece».

Exempli causa: **Rp.:** *Emulsi Benzylii benzoatis 100,0*
D. S. *Extern, în tratamentul scabiei şi în pediculoză.*

Formă medicamentoasă lichidă prescrisă e o emulsie pentru uz extern, cu conţinut de benzil benzoat — lichid uleios, practic insolubil în apă. Pentru a prepara 100,0 g emulsie se iau 20,0 g benzil benzoat, 2,0 g săpun medicinal sau emulgator *T-2* şi 78,0 g apă caldă. Săpunul (emulgatorul *T-2)* se dizolvă în apă caldă, se adaugă benzilul benzoat, se agită intens. Preparatul finit se eliberează cu menţiunea «A agita înainte de administrare». Valabilitate — 7 zile.

Emulsia poate fi preparată şi după alte prescripţii. Spre exemplu, în Farmacopeea Britanică se menţionează următoarea formulă: benzil benzoat 5,69 g, trietanolamină 0,178 g, acid stearic 0,65 g, apă la 28,41 g. Emulsionarea se produce datorită trietanolaminei stearat, obţinută pe parcursul preparării medicamentului. Procesul de preparare e următorul: se topeşte la baie de apă acidul stearic împreună cu benzilul benzoat; trietanolamina se dizolvă în apă şi se încălzeşte la aceeaşi temperatură cu faza uleioasă; se amestecă cele două faze şi se agită pînă la răcire. Emulsia rezultată conţine 20% benzil benzoat.

Stabilitatea emulsiilor

Stabilitatea emulsiilor poate fi de trei tipuri: fizică, chimică şi microbiologică.

Stabilitatea fizică se caracterizează prin menţinerea aspectului omogen al emulsiilor şi lipsa coalescenţei globulelor fazei interne. Instabilitatea emulsiilor se poate manifesta prin inversia fazelor, dezemulsionare şi cremare — fenomene ce se pot influenţa reciproc.

Pentru a mări stabilitatea fizică a emulsiilor pot fi utilizate diferite procedee tehnologice, spre exemplu metoda de inversie a fazelor. La aceasta, emulgatorul se topeşte pe baia de apă la 70—75°C împreună cu faza uleioasă, se adaugă treptat o parte de apă fierbinte şi se emulsionează pînă se obţine o emulsie A/U. La emulsie se adaugă restul de apă, care duce la inversia fazelor, apoi se continuă emulsionarea, răcind emulsia pînă la 25°C: rezultă o emulsie U/A.

Stabilitatea chimică prevede atît stabilitatea substanţelor medicamentoase, cît şi lipsa interacţiunilor chimice între componentele emulsiei. Instabilitatea chimică se poate reflecta asupra stabilităţii fizice a emulsiilor, care se pot distruge în urma oxidării, saponificării, hidrolizei ingredientelor, interacţiunii între ele.

Uleiurile şi hidrocarburile folosite la prepararea emulsiilor se discompun uşor în urma oxidării şi hidrolizei. Se ştie că uleiurile, cu excepţia celui de vaselină, prezintă trigliceride cu conţinut sporit de acizi graşi nesaturaţi, uşor supuşi autooxidării, ce are loc sub formă de reacţie în lanţ catalizată de lumină, căldură, metale grele etc. Ca urmare, rezultă aldehide, cetone, peroxizi, hidroperoxizi, care schimbă aspectul emulsiei şi duc la apariţia unui miros neplăcut. Viteza de oxidare a fazei uleioase e influenţată şi de gradul de dizolvare în sistem a oxigenului, care poate fi încorporat la emulsionare.

Cu scopul de a mări stabilitatea chimică a emulsiilor poate fi recomandată păstrarea la loc rece şi ferit de lumină, închiderea etanşă a flaconului de eliberare, folosirea antioxidanţilor (butiloxitoluol, butiloxianizol, propil galat, ascorbil palmitat etc.). Este necesar de folosit şi procedee tehnologice ce reduc la minimum încorporarea oxigenului.

Discompunerea hidrolitică poate fi micşorată prin alegerea mărimii optime a pH-ului mediului, iar substanţele uşor oxidabile şi uşor saponificate pot fi protejate prin solubilizare cu micele de emulgatori.

Stabilitatea microbiologică. Emulsiile prezintă o formă medicamentoasă ce poate fi uşor contaminată de microorganisme, care produc diferite transformări: apariţia gazelor, modificări reologice, de culoare, miros etc. Condiţii favorabile dezvoltării bacteriilor, mucegaiurilor şi fermenţilor creează prezenţa în emulsii a proteinelor, tensioactivilor neionici, hidraţilor de carbon, sterolilor şi a mediului apos. Indicaţii cu privire la puritatea microbiologică a emulsiilor farmaceutice nesterile lipsesc, însă unele recomandaţii

pot fi date: la 1,0 g de emulsie nu trebuie să revină mai mult de 100—1000 bacterii aerobe nepatogene, 100 fungi de mucegai; microorganismele patogene trebuie excluse.

Creşterea microorganismelor influenţează şi tensiunea interfacială, pH-ul fazei apoase, tipul de emulsie, prezenţa oxigenului şi a corectorilor de gust şi miros, modul de ambalare etc. Iată de ce apare necesitatea ca emulsiile să fie preparate în condiţii aseptice şi ca la ele să se adauge consevanţi şi antiseptice (esterii acidului parahidroxibenzoic: nipagin, nipasol; acizii benzoic şi sorbinic; fenoli etc.), eficacitatea antibacteriană a cărora depinde de hidrofobicitatea relativă a conservanţilor, care determină capacitatea de trecere din mediu apos şi de fixare la suprafaţa microorganismelor, precum şi de concentraţia conservanţilor în mediul apos.

Vom menţiona că o dată cu mărirea hidrofobicităţii efectul de conservare scade din cauza repartizării şi acumulării conservantului în faza uleioasă, în micelele tensioactivului. De aceea se recomandă, spre exemplu, folosirea unui amestec de nipagin, uşor solubil în apă, şi de nipasol, puţin solubil, însă mai activ.

În mediu bazic, parabenii hidrolizează şi devin inactivi, iar pH-ul poate interveni şi influenţa activitatea conservanţilor, care disociază. În stare neionizată, substanţele antiseptice penetrează membrana bacteriană, de aceea prin modificarea gradului de disociere o dată cu creşterea pH-ului fazei apoase, activitatea antisepticelor, care au caracter de acizi slabi, scade. Se recomandă, deci, ca acizii benzoic şi sorbinic să fie utilizaţi la valoarea pH-ului mai mică de 5.

Cu micşorarea pH-ului creşte procentul formei nedisociate mai active, însă, ca şi în cazul parabenilor, efectul de conservare scade datorită măririi solubilizării în micelele tensioactivului şi solubilităţii în uleiuri.

Moleculele substanţei conservante nu trebuie să reacţioneze cu componentele emulsiei: formarea de complecşi cu agenţii tensioactivi neionici duce la descreşterea activităţii conservantului. Actualmente se caută prin experimente aşa conservanţi, care se vor dizolva bine în apă şi vor poseda activitate antibacteriană sporită. Din grupul de conservanţi ce corespund acestor cerinţe se recomandă sărurile cuaternare ale compuşilor de amoniu şi piridină. De menţionat că conservantul e considerat activ dacă timp de 3 săptămîni distruge 99% de bacterii sau în decurs de 6 luni nu permite creşterea numărului de fungi.

Aspectul biofarmaceutic al emulsiilor

Disponibilitatea biologică a substanţelor medicamentoase reflectă cantitatea relativă de substanţă ce s-a absorbit în sistemul sanguin şi viteza cu care a decurs procesul. Pentru a ajunge în sistemul sanguin, substanţa medicamentoasă trebuie să dilueze mai întîi din forma medicamentoasă, apoi să interacţioneze cu ţesuturile biologice şi să fie transportată prin membranele biologice.

Emulsiile, dependent de scopul lor, trebuie să elibereze rapid şi deplin substanţa medicamentoasă sau să exercite o acţiune prelungată a ei.

Pentru a regla disponibilitatea biologică a substanţelor medicamentoase din emulsii, se vor lua în consideraţie următoarele momente:

natura substanţei medicamentoase (hidrofilă sau hidrofobă);

starea substanţei medicamentoase (soluţie moleculară, suspensie sau emulsie în cazul lichidelor);

faza în care este localizată substanţa (apoasă, uleioasă sau fază lichid-cristalină a tensioactivului).

Tipul de emulsie influenţează considerabil difuzia substanţelor hidrofile şi hidrofobe. În difuzia substanţelor din faza internă a emulsiei există o barieră energetică, constituită din mediul dispersant, în care substanţele nu se dizolvă sau umectează slab, ceea ce duce la micşorarea vitezei de difuziune. Pentru a prolonga acţiunea substanţelor hidrofobe pot fi recomandate emulsiile de tipul A/U, iar dacă e nevoie de a o accelera — emulsiile U/A.

Faza uleioasă prezintă o barieră mai dificilă pentru transportul substanţelor hidrofobe în comparaţie cu faza apoasă pentru hidrofili. Faptul poate fi explicat prin prezenţa în mediul apos a tensioactivului, care, datorită proprietăţilor umectante şi solubilizanţe, asigură transportul substanţelor hidrofile către biomembrane. Spre exemplu, sulfamidele hidrosolubile, antibioticele îşi manifestă acţiunea antibacteriană numai în emulsiile U/A, iar antisepticii hidrofobi sînt activi în ambele tipuri.

Pentru a prolonga acţiunea substanţelor medicamentoase se recomandă folosirea emulsiilor multiple (U/A/U sau A/U/A). Substanţele localizate în faza cea mai adîncă, pentru a contacta cu membranele biologice, trebuie să străbată cîteva faze. Efectul maxim de prolongare poate fi atins şi cu ajutorul substanţelor osmotic active (natriu clorid sau sorbit), care se încorporează în faza internă a emulsiei A/U/A. Acest tip de emulsii este preferabil pentru substanţele anticancerogene (5—floruracil, bleomicină etc.), care prolonghează acţiunea emulsiilor şi micşorează toxicitatea.

Proprietăţile mediului dispersant pot influenţa biodisponibilitatea substanţelor medicamentoase. Dacă substanţa este solubilă în mediul dispersant, ea difuzează mai bine către membranele biologice, deoarece lipseşte bariera energetică. Asupra difuziei poate influenţa în acest caz viscozitatea mediului dispersant, care poate fi mărită prin introducerea în componenţa emulsiei U/A a substanţelor ce formează geluri (derivaţii celulozei şi acidului alginic, diferite poliglucide care leagă apa).

Biodisponibilitatea emulsiilor U/A poate fi reglată şi prin adăugarea solvenţilor hidrofili neapoşi (propilenglicoli, polietilenglicoli, glicerol, dimexid etc.), care sporesc viscozitatea şi stabilitatea lor. Spre exemplu, adăugarea a 15—20% propilenglicol măreşte biodisponibilitatea steroizilor la aplicarea pe piele, iar 30—35% de această substanţă pot menţine timp îndelungat concentraţia

sanguină a steroizilor. La concentraţii mai mari de 60% propilenglicolul distruge membrana biologică şi ca rezultat steroizii se absorb în cantităţi mari în sînge.

Originea emulgatorului poate modifica biodisponibilitatea emulsiilor. De exemplu, tensioactivii cationactivi, spre deosebire de tensioactivii neionogeni şi anionactivi, micşorează acţiunea bacteriostatică a substanţelor hidrofobe cu conţinut de nitrogrupă (nitrofuranele, nitazolul, ciminalul etc.), fapt ce poate fi explicat prin interacţiunea dipolionică dintre ele.

Dispersitatea influenţează biodisponibilitatea şi efectul terapeutic al emulsiilor pentru uz intern şi parenteral, care, cu micşorarea globulelor fazei uleioase, absorb mai uşor. Pentru emulsiile cu conţinut de compuşi de carbon complet ftoraţi, utilizaţi ca substituenţi ai sîngelui, mărirea gradului de dispersie duce la scăderea toxicităţii şi sporirea perioadei de semieliminare din organism.

Verificarea calităţii emulsiilor şi căile de perfecţionare a lor

Emulsiile trebuie să aibă aspect lăptos, omogen şi să fie lipsite de impurităţi mecanice. In caz de necesitate, se determină tipul de emulsie, prin una dintre metodele descrise anterior. Emulsiile nu trebuie să separe la centrifugare (1,5 mii rotaţii pe minut). Ele se socot stabile dacă rezistă la încălzire la 50°C şi nu dezemulsionează.

Se verifică şi abaterile de la masa prescrisă în reţetă. Emulsiile nu trebuie să aibă miros neplăcut. Flaconul de livrare trebuie eliberat cu menţiunea: «A agita înainte de administrare», «A păstra la rece».

Emulsiile pot fi desăvîrşite prin mai multe căi, dintre care vom menţiona: folosirea pe larg a emulgatorilor de tip nou, a conservanţilor, antioxidanţilor şi altor substanţe auxiliare; utilizarea aparatelor de emulsionare cu intensificarea procesului (omogenizatoare cu ultrasunete); căutarea unor noi metode obiective de verificare a calităţii.

SOLUŢII EXTRACTIVE APOASE (INFUZII ŞI DECOCTURI)

Infuziile şi decocturile prezintă soluţii extractive apoase, obţinute din produse vegetale sau soluţii apoase preparate din extracte standardizate. Condiţiile de preparare şi restricţiile privind calitatea soluţiilor extractive apoase sînt menţionate în monografia farmacopeică «Infusa et decocta».

Soluţiile extractive apoase se folosesc atît pentru uz intern (mixturi), cît şi extern (comprese, spălături). După originea lor fizico-chimică, ele pot fi considerate sisteme polidisperse alcătuite din soluţii adevărate ale principiilor active, soluţii coloidale şi soluţii de substanţe macromoleculare extrase din produse vegetale. Acest fapt trebuie prevăzut la adăugarea substanţelor medicamen-

toase în soluţii, pentru a evita interacţiunile nedorite dintre componente.

Deja Galenus menţiona preparate ce conţineau principii active din produse naturale. Secole la rînd au fost folosite pe larg în medicină aşa-numitele extracte galenice: infuzii, decocturi, tincturi şi extracte fluide, moi sau uscate obţinute din plante, precum şi preparate clasice, care s-au bucurat de popularitate. Însă dat fiind dificultăţile în procurarea unor produse vegetale cu compoziţie constantă, în standardizarea produselor finite şi folosirea unor metode de control reproductibile, interesul faţă de aceste preparate, cu regret, a scăzut.

Actualmente utilizarea unor substanţe active rezultate fie prin extracţie, fie prin sinteză a devenit mai avantajoasă, deoarece acţiunea terapeutică poate fi determinată cu exactitate, iar stabilizarea preparatelor poate fi realizată mai uşor. Concomitent, importanţa preparatelor obţinute prin extracţie nu poate fi neglijată, în favoarea utilizării lor mai pe larg fiind faptul că prin extracţie poate fi obţinut un total de principii active, deseori preferabil substanţelor izolate sau sintetizate, deoarece posedă o acţiune completă şi fină. De exemplu, o infuzie din foi de digitală acţionează mai amplu datorită saponozidelor extrase o dată cu heterozidele cardiotonice, comparativ cu heterozidele izolate sau sintetizate. Din punct de vedere biofarmaceutic aceste preparate sînt mai avantajoase, deoarece principiile active ale lor se află în stare dizolvată. Un avantaj deosebit prezintă şi faptul că astfel de medicamente pot fi preparate uşor în farmacie sau chiar de către bolnav.

Infuziile şi decocturile sînt instabile fizic, chimic şi microbiologic. Atît în procesul de preparare, cît şi la păstrare în soluţiile extractive apoase pot surveni schimbări (coagularea substanţelor macromoleculare şi a coloizilor; modificarea chimică a principiilor active; contaminarea cu microorganisme etc.), ceea ce reduce esenţial termenul de păstrare. Dificultăţile enumerate pot fi evitate prin folosirea diferitelor procedee tehnologice, precum şi a substanţelor auxiliare (peptizatori, conservanţi, stabilizanţi etc.). Nu sînt rezolvate definitiv şi problemele legate de individualizarea procesului tehnologic de preparare a soluţiilor extractive apoase dependent de proprietăţile fizico-chimice ale principiilor active.

Scopul extracţiei constă în obţinerea preparatelor farmaceutice care ar conţine principiile active cele mai importante din produsele vegetale (alcaloizi, heterozide, vitamine, saponozide, uleiuri volatile, substanţe tanante, mucilagii etc.). Alături de aceste substanţe, produsele vegetale conţin în cantităţi apreciabile substanţe farmacologic inerte, care pot influenţa la rîndul lor procesul de extracţie şi constituie un balast. Din această categorie pot fi menţionate: glucidele, amidonul, gumele, albuminele, proteinele, pectinele şi celuloza.

Rolul extracţiei este de a separa substanţele active de cele inerte şi de a obţine din produsele vegetale un preparat mai concentrat

și mai stabil, precum și cu o acțiune farmacologică sigură, de aceea extracția substanțelor solubile trebuie să fie selectivă.

Infuziile și decocturile sînt forme de receptură specifice: se prepară în farmacie și se eliberează la cerere. Avînd ca vehicul apa, aceste preparate posedă stabilitate limitată.

Extracția din produse vegetale

Procesul examinat e alcătuit din mai multe etape, care au drept scop separarea cantitativă a principiilor active. Solventul folosit în extracție este numit extractiv sau menstruum, iar soluția rezultată — extract, produsul epuizat — reziduu. Extracția principiilor active din produsele vegetale este un proces complicat: substanțele active din celulă și solventul sînt separate de membrana celulei,, starea fiziologică a căreia poate fi diferită.

Pentru prepararea soluțiilor extractive apoase se folosește numai produs vegetal uscat. În procesul uscării protoplasma se strînge în strat subțire, iar substanțele active din interiorul celulei precipită sub formă amorfă sau cristalizată; peretele celulozic este la fel lipsit de lichid și se zbîrcește. Deși celulele moarte pierd capacitatea osmotică, în prezența solventului ea se restabilește. Peretele celular se transformă în membrană poroasă permeabilă pentru lichid, iar procesul de extracție capătă caracter de difuziune.

Extracția se desfășoară prin două mecanisme principale: dizolvare directă și extracție propriu-zisă. Prima se produce atunci cînd lichidul de extracție vine în contact cu celulele de produs vegetal sfărîmate și depinde de gradul de fragmentare a produsului, ter-

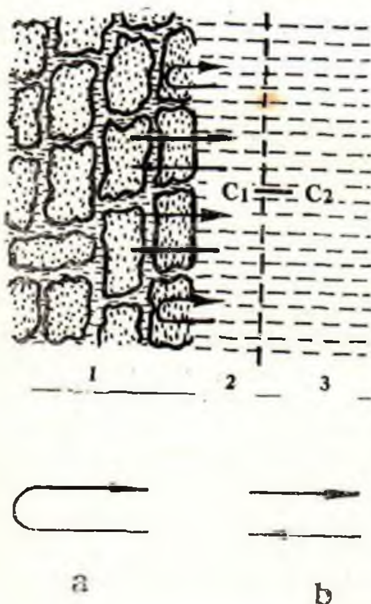


Fig. 83. Schema procesului de extracție:

a — dizolvare directă; *b* — extracție prin difuziune; *1* — produs vegetal; *2* — strat de frontieră solid-lichid; *3* — solvent; C_1—C_2 — gradientul de concentrație a principiilor active

minîndu-se o dată cu epuizarea materialului format din celulele rupte. La extracția propriu-zisă solventul acționează asupra celulelor intacte (fig. 83).

Peretele celulozic al celulelor uscate, venind în contact cu lichidul (la macerare), absoarbe moleculele de solvent și se îmbibă, mărindu-se în volum. Prin legarea moleculelor de dizolvant de către rețeaua celulozică a peretelui celular, iau naștere spații intercelulare, care permit solventului, datorită dializei, să ajungă în interiorul celulei. Pătruns în celulă, solventul umectează principiile active (procesul depinde de polaritatea solventului și a substanțelor) și le dizolvă. Concomitent cu dizolvarea se desfășoară desorbția substanțelor legate cu substratul. Datorită diferenței de concentrații între soluția formată în celulă și solventul din afară, începe procesul de difuziune a substanțelor dizolvate prin peretele celular în solventul din spațiul intercelular, apoi în cel din macro- și microfisurile produsului vegetal și în solventul ce spală particulele materialului vegetal. Extracția e prevăzută, astfel, ca proces complex, alcătuit din cîteva etape: dializă, dizolvare, desorbție și difuzie, care decurg particular și, concomitent, ca un tot întreg.

În extracție predomină procesele de difuzie, care se bazează pe egalarea concentrațiilor de principii active între soluția intracelulară și cea extracelulară. Deosebim difuziune moleculară și difuziune prin convecție.

Difuziune moleculară este numit procesul de pătrundere reciproc treptată a substanțelor de la frontiera de contact și a celor aflate în repaus macroscopic, el fiind determinat de energia cinetică a moleculelor: cu cît este mai mare energia, cu atît mai intens decurge difuzia (se observă mai ales la ridicarea temperaturii). Forța motrice a procesului de difuziune este gradientul de concentrație a principiilor active dizolvate în lichidele ce contactează: cu creșterea diferenței de concentrați sporește cantitatea de substanțe extrase.

Viteza de difuziune depinde și de masa moleculară a substanțelor, suprafața de contact a fazelor, grosimea stratului de difuzie. Cu cît e mai mare suprafața de contact și cu cît e mai mică grosimea stratului de difuzie, cu atît va fi mai mare cantitatea de substanță difuzată. Procesul decurge în timp, durata lui fiind direct proporțională cu cantitatea de substanță ce va trece dintr-o fază în alta. Influența acestor factori asupra procesului de difuziune poate fi exprimată matematic prin următoarea relație:

$$dm_s = -D_s \frac{d\rho}{dl} \cdot dS \cdot d\tau,$$

unde dm_s este masa substanței difuzate în extragent (kg) în timpul $d\tau$ (s) prin suprafața $dS(m^2)$ cu grosimea stratului de difuzie $dl(m)$ în direcția scăderii densității soluției $d\rho$ (kg/m^3); $-\frac{d\rho}{dl}$ — gradientul densității soluției $(kg \cdot m^{-4})$; Ds — coeficientul de difuziune al substanței $(m^2 \cdot s^{-1})$.

Conform legii Şciukarev—Fikk, cantitatea de substanţă difuzată este direct proporţională cu gradientul densităţii soluţiei, suprafaţa de contact a fazelor, timpul de difuziune, coeficientul de difuziune.

Difuziunea moleculară are loc, de obicei, în repaus macroscopic. Prin convecţie ea decurge ca urmare a schimbărilor de temperatură, a mestecării şi a altor procese ce duc la mişcări de lichid în torentul turbulent. Mecanismul acestui tip de difuziune constă în transportarea substanţelor sub formă de volume mici de lichid, în interiorul cărora are loc şi difuziunea moleculară.

Difuziunea prin convecţie se supune unei legi, conform căreia viteza procesului creşte o dată cu mărirea suprafeţelor de contact dintre lichide, precum şi cu sporirea gradientului densităţii, timpului de extracţie şi coeficientului difuziunii convective. Matematic, această dependenţă poate fi exprimată prin relaţia:

$$dm_s = -\beta \cdot d\rho \cdot dS \cdot d\tau,$$

unde β este coeficientul difuziunii convective, ce indică partea de masă a substanţei *(kg)* transportată timp de *1 s* prin suprafaţa de *1* m^2; $d\rho$ — gradientul de concentraţii de *1* kg/m^3; dm_s — masa substanţei difuzate *(kg)*.

Un moment important pentru procesul de difuziune prin convecţie este viteza de mişcare a lichidului. Transportul molecular şi convectiv al principiilor la difuziune se deosebeşte nu numai prin mecanismul de extracţie, dar şi prin faptul că viteza cu care se desfăşoară aceste procese depinde de diferiţi factori. Vom menţiona şi faptul că la difuziunea prin convecţie lipseşte peretele celular, ceea ce influenţează esenţial procesul de transport.

Factorii ce influenţează extracţia

Procesul de extracţie este influenţat de o serie de factori, printre care pot fi menţionaţi: gradul de fragmentare a produsului vegetal; diferenţa de concentraţii şi raportul dintre cantitatea de produs vegetal şi solvent; calitatea produsului vegetal; starea de îmbibare a produsului vegetal; timpul de extracţie şi temperatura; reacţia mediului.

Gradul de fragmentare a produsului vegetal. Randamentul extracţiei este influenţat în mare măsură de gradul de fragmentare a produsului vegetal. Prin fragmentare avansată se ajunge la o suprafaţă mare de contact solid-solvent, sporindu-se randamentul. Gradul de fineţe nu trebuie să depăşească, însă, anumite limite, deoarece se distruge un număr mare de celule, are loc dizolvarea neselectivă a conţinutului celular, iar o serie de substanţe-balast (amidonul, pectina, mucilagiile) trec direct în solvent şi pot sedimenta. În plus, e dificultată şi strecurarea.

Mărimea particulelor se selectează în funcţie de structura produsului vegetal şi de originea substanţelor active. La prepararea soluţiilor extractive apoase Farmacopeea de Stat indică următorul

grad de fragmentare a produsului vegetal: pentru flori, frunze, părţi aeriene — nu mai mult de 5 mm, pentru rădăcini, rizomi, scoarţe — nu mai mult de 3 mm, pentru fructe şi seminţe — pînă la 0,5 mm.

Gradul de fragmentare indicat de Farmacopee este convenţional, deoarece în fiece caz aparte trebuie stabilit un grad optim, determinat experimental. Astfel, conform datelor G. Mihailova, conţinutul de substanţe tanante extrase din scoarţa de stejar creşte o dată cu fragmentarea produsului vegetal şi atinge optimul la mărimea particulelor 0,2 mm. După datele experimentale indicate de I. Muraviov, gradul optim de fragmentare pentru iarba de linte lanceolată constituie 0,3—1 mm, pentru scoarţa de cruşin şi rădăcina de lemn dulce — 0,33—0,60 mm.

Gradientul densităţii. Conform Farmacopeii, la prepararea soluţiilor extractive apoase are loc amestecarea produsului vegetal şi a solventului. Gradientul extractivului sporeşte, dat fiind că noi porţiuni de solvent vin în contact cu produsul vegetal.

Raportul dintre cantitatea de produs vegetal şi extractiv. Cantitatea de apă folosită la prepararea infuziilor şi decocturilor trebuie să asigure extracţia deplină a principiilor active, volumul optim de solvent fiind menţionat, de obicei, în prescripţie. Conform raportului de produs vegetal şi extractiv, toate soluţiile extractive apoase sînt grupate în Farmacopeea de Stat în trei categorii:

pentru prepararea infuziilor şi decocturilor din produse vegetale obişnuite sau anodine, dacă medicul nu indică altfel, se iau în lucru 1,0 g produs vegetal şi apă în cantitate necesară pentru a obţine 10 părţi de extractiv;

pentru soluţiile extractive preparate din rizomi şi rădăcini de odolean, partea aeriană de ruşcuţă-de-primăvară, flori de lăcrimioară, corn de secară se ia în lucru 1,0 g produs vegetal pentru a obţine 30 părţi de extractiv;

pentru soluţiile extractive obţinute din produse vegetale cu conţinut de substanţe puternic active, în special ce figurează în tabelele *Venena* şi *Separanda* (frunze de mătrăgună, digitală, iarbă de linte lanceolată etc.), se ia în lucru 1,0 g produs vegetal cu scopul de a obţine 400 părţi extractiv, iar dacă medicul menţionează în prescripţie alt raport, farmacistul este obligat să verifice dozele.

Calitatea produsului vegetal. Raportul dintre cantitatea de produs vegetal şi extractiv menţionat anterior prevede utilizarea unui produs vegetal cu conţinut de principii active bine determinat, Farmacopeea de Stat indicînd conţinutul minim de substanţe ce trebuie să fie prezente în produsul vegetal. Dacă produsele vegetale au valori ale substanţelor active mai mici decît cele indicate în monografiile din Farmacopee, ele nu sînt valabile pentru prepararea soluţiilor extractive, iar în cazul valorilor mărite cantităţile de produs se calculează conform conţinutului *de facto* al principiilor active, aplicînd relaţia:

$$x = \frac{a \cdot b}{C},$$

unde x este cantitatea necesară de produs vegetal cu conţinutul de principii active mărit; g; a — cantitatea de produs vegetal prescrisă în reţetă, g; b — conţinutul standard de principii active în 1,0 g produs vegetal; C — conţinutul *de facto* de principii active în 1,0 g produs vegetal.

Starea de îmbibare a produsului vegetal. Apa prezintă un solvent ce permite gonflarea celulelor vegetale uscate. Datorită conţinutului de celuloză, hemiceluloză, pectină, albumine, pereţii celulari absorb apa şi o reţin. Cantitatea de apă îmbibată depinde de textura produsului vegetal; raportul poate varia de la 1:1 pînă la 1:4.

Cunoaşterea cantităţii de apă reţinută de produs este necesară pentru a afla volumul iniţial de solvent. Coeficientul de îmbibare exprimă cantitatea de solvent reţinută de o parte de produs vegetal după stoarcerea în decolator; valorile lui variază simţitor şi depind de originea produsului vegetal, care poate atinge 1,1 la fructele de măceş şi 3,4 la florile de tei şi cele de muşeţel (tab. 22).

Dacă valoarea de îmbibare a produsului vegetal nu este cunoscută, cantitatea de apă surplus va fi: pentru rădăcini — de 1,5 ori mai mare decît masa produsului, pentru scoarţe, partea aeriană şi flori — de 2 ori, pentru seminţe — de 3 ori mai mare.

Durata extracţiei şi temperatura. Aceste elemente principale ale

Tabelul 22

Coeficienţii de îmbibare a diferitelor produse vegetale

Produsul vegetal	Valoarea ceoficientului, ml/g
Cortex Frangulae	1,6
Cortex Guerqus	2,0
Cortex Viburni	2,0
Flores Chamomillae	3,4
Flores Tiliae	3,4
Folia Farfarae	3,0
Folia Menthae pireritae	2,4
Folia Salviae	3,3
Folia Sennae	1,8
Folia Urticae	1,8
Folia Uvae ursi	1,4
Fructus Rosae	1,1
Herba Adonidis vernalis	2,8
Herba Artemisiae absinthii	2,1
Herba Convallariae	2,5
Herba Equiseti arvensis	3,0
Herba Gnaphalii uliginosi	2,2
Herba Hyperici	1,6
Herba Leonuri	2,0
Radices Glycyrrhizae	1,7
Radices Polygalae	2,2
Rhizomata Bistortae	2,0
Rhizomata cum radicibus Valerianae	2,9
Phizomata cum radicibus Sanguisorbae	1,7
Rhizomata Tormentillae	1,4

procesului în cauză condiţionează în mare măsură randamentul lui. O importanţă aparte are temperatura: o dată cu creşterea ei sporeşte viteza de extracţie, întrucît se măresc viteza de difuziune şi solubilitatea principiilor active. In plus, la temperatură înaltă multe celule se desfac, accelerînd extracţia. Concomitent are loc şi inactivarea fermenţilor, coagularea proteidelor şi inactivarea microorganismelor — procese ce ameliorează stabilitatea soluţiilor extractive apoase.

Mărind temperatura trebuie, însă, să se aibă permanent în vedere posibilitatea degradării unor substanţe termolabile, pierderea principiilor active volatile şi trecerea în soluţie a unor substanţe balast (pectine, amidon, inulină etc.). Prelucrarea îndelungată a produsului vegetal cu apă la temperatură de fierbere duce la obţinerea soluţiilor extractive apoase cu conţinut schimbat de principii active, durata de extracţie fiind limitată dependent de originea produsului vegetal şi a principiilor active.

Conform indicaţiilor Farmacopeii de Stat, produsul vegetal fragmentat se acoperă în infuzor cu apă de temperatura camerei, se închide cu capac şi se infuzează la baie de apă fierbîndă amestecînd intens (infuziile — timp de 15 min, decocturile — 30 min). După expirarea termenelor indicate, infuziile şi decocturile se iau de pe baia de apă şi se răcesc respectiv 45 min şi pînă la 10 min, apoi se strecoară.

Dacă infuzia trebuie preparată imediat (după reţeta cu inscripţia *«Cito!»*), infuzarea la baie de apă se face timp de 25 min, însă după aceasta infuzia se răceşte artificial. Iar dacă volumul soluţiilor extractive apoase alcătuieşte 1000—3000 ml, durata de extracţie se prelungeşte: la infuzii — pînă la 25 min; la decocturi — pînă la 40 min.

Se prepară infuziile de obicei din părţile cu structură laxă ale plantei (frunze, părţi aeriene, flori) sau din cele ce conţin principii active instabile şi volatile (rizomi, rădăcini). Decocturile, din contra, se prepară din produse vegetale cu structură compactă şi greu permeabilă pentru apă, ce conţin substanţe stabile şi nevolatile (scoarţă, fibre lemnoase, unele rădăcini, frunzele scorţoase). Prin aceasta şi se explică durata diferită a încălzirii stabilită de Farmacopee pentru prepararea infuziilor şi decocturilor. In plus, spre deosebire de infuzii, decocturile conţin mai mult amidon şi substanţe pectinice, însă mai puţine substanţe proteidice, iar fermenţii sînt inactivaţi în decocturi mai intens.

Infuziile trebuie răcite cel puţin 45 min, deoarece extracţia principiilor active în majoritatea cazurilor nu se termină în timpul încălzirii, continuînd pe parcursul răcirii. Afară de aceasta, la răcire unele substanţe-balast din infuzie, solubile în apă fierbinte, dar insolubile în rece, precipită.

Prescripţia din Farmacopee referitor la strecurarea decocturilor în stare semirece (adică după răcire timp de 10 min), iar a unor decocturi chiar imediat după luarea de pe baia de apă, se explică prin faptul că diferite substanţe coloidale din decoct sporesc după

răcire viscozitatea lui, dificultînd strecurarea. In sfîrşit, ca urmare a răcirii decocturilor, unele substanţe, mai ales cele greu solubile în apă rece, precipită uneori din decoct.

Reacţia mediului. pH-ul mediului de extracţie influenţează randamentul în principii active extrase. In funcţie de natura şi proprietăţile fizico-chimice ale substanţelor din produsele vegetale, extracţia poate fi efectuată cu apă acidulată sau alcalinizată. Adăugarea de acizi, de exemplu, favorizează extracţia cu apă a produselor vegetale ce conţin alcaloizi.

Alcaloizii sub formă de baze sau combinaţii cu substanţe tanante mai greu solubile trec, la tratare cu acizi, în săruri solubile. Pentru extracţie se folosesc acid clorhidric, citric sau tartric, în cantitate echivalentă cu cea de alcaloizi prezenţi în produsul vegetal luat în lucru.

Produsele vegetale cu conţinut de saponozide acide (rădăcină de senegă, ciuboţica-cucului etc.) se extrag în mediu alcalin cu natriu hidrocarbonat (1,0 g pentru 10,0 g produs vegetal).

Aparatajul folosit la prepararea soluţiilor extractive apoase. Infuzia şi decocţia se efectuează în dispozitive speciale, numite infuzoare. Infuzorul clasic prezintă un vas cu pereţi groşi de porţelan, de formă cilindrică, dotat cu mîner lateral şi capac, pe care este montat un recipient metalic perforat (decolator) din oţel inoxidabil şi un disc pentru stoarcere (fig. 84). Procesul decurge astfel: produsul vegetal fragmentat şi cernut se pune în recipientul metalic perforat, se acoperă cu discul de stoarcere, se închide capacul recipientului. Ultimul se introduce în infuzor unde a fost turnată cantitatea calculată de apă; se închide etanş infuzorul.

Infuzoarele se instalează în aparate de infuzare, construite în formă de băi cu cuiburi pentru infuzoare. Actualmente, sînt utilizate mai ales aparate de infuzoare cu încălzire electrică şi agitator magnetic (fig. 85), alcătuite din corp de oţel inoxidabil, fixat de

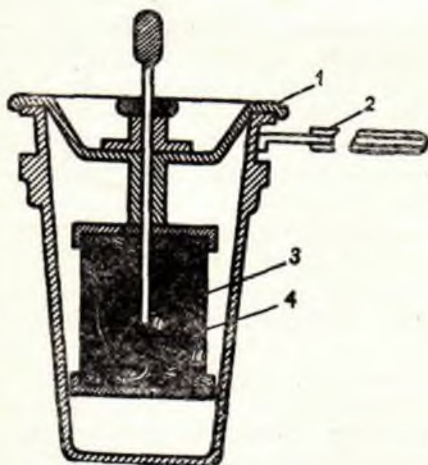


Fig. 84. Schema infuzorului:
1 — capac; 2 — mîner; 3 — recipient metalic perforat; 4 — disc pentru stoarcere



Fig. 85. Aparat de infuzare cu încălzire electrică şi agitator magnetic

bază, şi şase infuzoare de schimb cu capacitatea 250 şi 500 ml. În partea superioară corpul e acoperit cu un capac, care are trei cuiburi pentru infuzoare. În interiorul corpului (în partea de jos) se află două elemente electrice de încălzire, pe peretele anterior al bazei e montat sistemul de dirijare al aparatului. Pe căptuşeala bazei sînt fixate trei agitatoare magnetice cu motor, pe fundul infuzoarelor se pun pivoturile magnetice: magnetele, care se rotesc sub fundul corpului, antrenează pivoturile din infuzoare şi extragentul se amestecă.

Farmacopeea recomandă să se folosească numai infuzoare emailate, de porţelan sau de oţel inoxidabil, deoarece extracţia în vase de metal cositorit poate provoca modificarea compoziţiei soluţiilor extractive, în special cînd extracţiile se prepară din produs vegetal ce conţine acizi organici, baze şi substanţe tanante. Infuzoarele trebuie să aibă capace ce pot fi închise etanş, să fie bine ajustate la cuiburile aparatului şi să aibă pereţi destul de groşi, pentru a se răci după infuzare cît mai lent

Prepararea soluţiilor extractive apoase din produse vegetale

Infuziile şi decocturile se prepară după metoda masă-volum, adică produsul vegetal e luat la masă, iar extragentul (apa) — la volum. Cît priveşte volumul soluţiei extractive rezultate, acesta se aduce cu solvent la indicele respectiv prescris în reţetă.

Există cîteva procedee de preparare a acestor remedii. Conform procedeului general, se verifică dozele principiilor active cu acţiune puternică şi toxică, precum şi compatibilitatea componentelor, se calculează cantitatea de produs vegetal şi cea de apă luînd în consideraţie valoarea coeficientului de îmbibare. Produsul vegetal se fragmentează şi se cerne conform restricţiilor în vigoare, se încălzeşte apoi recipientul timp de 15 min, se pune în recipientul metalic perforat produsul vegetal, peste care se toarnă volumul de apă calculat. Dispozitivul se închide etanş cu capac şi se pune în funcţiune, respectiv pe 15 min în caz de preparare a infuziilor şi pe 30 min pentru decocturi. Dacă nu sînt alte indicaţii, soluţia extractivă re-

zultată se răceşte după cum s-a menţionat anterior, apoi se stoarce, iar lichidul se strecoară în cilindru gradat. În caz de necesitate volumul se aduce la indicele prescris, adăugînd extragent.

Dacă în componenţa infuziilor şi decocturilor sînt prescrise şi alte substanţe (săruri, siropuri, tincturi, extracte etc.), acestea se adaugă la infuzia şi decoctul strecurat şi răcorit.

Sărurile se adaugă la infuzii şi decocturi numai în stare uscată, deoarece sub formă de soluţii concentrate ele diluează. Soluţia rezultată după dizolvarea sărurilor şi altor substanţe medicamentoase în infuzie sau decoct trebuie strecurată o dată în plus, pentru a evita impurităţile mecanice.

Substanţele medicamentoase insolubile sau nemiscibile cu apa se adaugă la infuzii şi decocturi sub formă de suspensii sau emulsii, preparate cu soluţia extractivă apoasă deja obţinută. Volumul total al soluţiei extractive apoase va fi constituit din volumul infuziei sau decoctului obţinut, volumul ocupat de substanţele medicamentoase la dizolvarea lor şi volumul siropurilor, tincturilor, extractelor etc.

In reţetă soluţiile extractive apoase pot fi prescrise cu indicaţia cantităţii de produs vegetal şi volumul de infuzie sau decoct ce trebuie obţinut sau numai cu indicaţia volumului de infuzie sau decoct necesar de preparat. În cazul al doilea cantitatea de produs vegetal se calculează conform indicaţiilor Farmacopeii.

Exempli causa: **Rp.:** *Codeini phosphatis 0,15*
Adonizidi 4 ml
Natrii bromidi 8,0
Infuzi rhizomatis cum radicibus Valerianae 180 ml
M. D. S. *Intern, cîte o lingură de 3 ori/zi.*

Exempli causa: **Rp.:** *Infuzi fol. Digitalis ex 0,6 200 ml*
Camphorae 3,0
Natrii bromidi 2,0
T-rae Valerianae 5 ml
M. D. S. *Intern, cîte o lingură de 3 ori/zi.*

Exemple de soluţii extractive apoase

Soluţiile extractive apoase din produs vegetal cu conţinut de alcaloizi. Conform indicaţiilor Farmacopeii, în prepararea infuziilor şi decocturilor din produs cu conţinut de alcaloizi la extragent se adaugă soluţie de acid citric sau tartric 1% sau, în lipsa lor, soluţie de acid clorhidric 0,83%. Acidul se selectează depedent de natura alcaloizilor, iar cantitatea lui trebuie să fie egală cu cantitatea de alcaloizi ce se află în produsul vegetal luat pentru preparare. Compuşii complecşi greu solubili ai alcaloizilor cu substanţele tanante se transformă în citraţi sau tartraţi uşor solubili, sporind randamentul.

Din grupul produselor vegetale cu conținut de alcaloizi fac parte lintea lanceolată *(Herba Thermopsidis)*, cornul de secară *(Secale cornutum)* etc. In practica farmaceutică se prescriu mai ales infuziile din linte lanceolată, întrebuințată de obicei ca expectorant*. Partea aeriană de linte lanceolată conține alcaloizi (citizină, metilcetizină, pahicarpină, anaghirină, termopsidină), precum și saponozide, uleiuri eterice etc. Conținutul de alcaloizi în sumă trebuie să atingă cel puțin 1,5%.

Exempli causa: **Rp.:** *Codeini phosphatis 0,12*
Infusi herbae Thermopsidis 200 ml
Elixiris pectoralis 20 ml
M. D. S. *Intern, cîte o lingură de masă de 3 ori/zi, ca expectorant.*

Avem prescrisă o soluție extractivă apoasă — infuzie de linte lanceolată, cu conținut de alcaloizi, în componența căreia trebuie inclusă o substanță cu acțiune puternic activă, egalată cu stupefiantele (codeină fosfat).

Se verifică dozele prescrise ale substanțelor puternic active. În cazul dat, conform indicațiilor din Farmacopee, infuzia se prepară din 0,5 g linte lanceolată cu conținutul de alcaloizi de 1,5% (dacă concentrația depășește 1,5%, se ia o cantitate respectiv mai mică de produs vegetal).

Fie că conținutul de alcaloizi e de 1,7%. Pentru a prepara infuzia se vor lua 0,44 g parte aeriană de linte lanceolată:

$$\left(x=\frac{a\cdot b}{c}=\frac{0{,}5\cdot 1{,}5}{1{,}7}=0{,}44\ g\right).^{**}$$

Pentru a pregăti remediul, se pune într-un infuzor de porțelan prealabil încălzit produsul vegetal, se toarnă peste el 200 ml apă, amestecul se infuzează timp de 15 min și se răcește 45 min.*** Infuzia rezultată se strecoară prin filtru de vată într-un vas, apoi se dizolvă în ea codeina fosfat. Soluția obținută se strecoară în flacon de livrare de culoare brună, adăugînd la ea 20 ml elixir pectoral (volumul total — 220 ml). Preparatul finit se etichetează pentru uz intern, cu mențiunea: «A păstra la rece». Se livrează cu signatură.

Soluții extractive apoase din produs vegetal cu conținut de heterozide cardiotonice. Remediile în cauză se prepară numai din produse ce corespund după activitatea biologică restricțiilor indicate în monografiile respective ale Farmacopeii. Asemenea produse vegetale se livrează farmaciilor avînd activitate biologică stabilită, notată prin unități de acțiune broască (UAB) sau pisică (UAP). Dacă

---

* In doze mai mari poate avea acțiune emetică, dependent de doza unică.

** Conform unor date experimentale, nu este necesar de adăugat acid la prepararea acestei infuzii, deoarece alcaloizii din produsul vegetal, atît sub formă de bază, cît și sub formă de săruri, sînt solubili în apă în raportul 1:50, iar cantitatea lor prescrisă în rețete nu depășește această limită de solubilitate.

*** Coeficientul de îmbibare nu se ia în considerație, deoarece produsul vegetal e prescris în cantitate mică.

produsul natural posedă activitate biologică mare, în lucru se ia o cantitate respectiv mai mică.

La prepararea infuziilor cu randament de heterozide sporit importă în mod deosebit următorii indici: gradul de fragmentare a produsului vegetal, regimul de temperatură, durata răcirii infuziei. Randamentul în heterozide al produselor vegetale pulverizate este scăzut, dat fiind că acestea sînt absorbite de substanțele-balast.

Heterozidele cardiotonice sînt termolabile, de aceea devierea de la regimul de extracție duce la degradarea lor pînă la genine, care posedă acțiune biologică mai scăzută. Micşorarea duratei de răcire a infuziilor preparate dificultează trecerea în infuzia de digitală a digitoxinei, insolubilă în apă (fiind solubilizată de saponozide), iar în infuzia de ruşcuță-de-primăvară — a adonitoxinei.

Dintre produsele vegetale cu conținut de heterozide cardiotonice din care se prepară frecvent soluții extractive apoase fac parte: frunzele de digitală *(Folia Digitalis)*, partea aeriană de ruşcuță-de-primăvară *(Herba Adonidis vernalis)*, florile de lăcrimioară *(Flores Convallariae)* etc.

Exempli causa: **Rp.:** *Antipyrini 1,5*
Coffeinum — natrii benzoatis 1,0
Infuzii herbae Adonidis vernalis 6,0:180 ml
Kalii bromidi 4,0
Tincturae Leonuri
Tincturae Convallariae aa 5 ml.
M. D. S. *Intern, cîte o lingură de 3 ori/zi.*

In rețetă e prescrisă o soluție extractivă apoasă — infuzie de ruşcuță-de-primăvară, cu conținut de heterozide cardiotonice. In componența remediului mai sînt prescrise substanțe cu acțiune puternic activă (antipirină, cafeină — natriu benzoat) şi una fotosensibilă (natriu bromid). E necesar deci de a verifica dozele substanțelor puternic active.

E cunoscut că ruşcuța-de-primăvară e bogată în heterozide şi saponozide: de obicei, 1,0 g parte aeriană conține 50—66 UAB sau 6,3—8,0 UAP. Produsul vegetal cu activitate biologică mărită se va lua într-o cantitate mai mică, efectuînd calcule conform formulei de mai sus. Pentru a prepara medicamentul prescris se vor lua 6,0 g parte aeriană de ruşcuță-de-primăvară cu conținut standard de heterozide cardiotonice. Produsul vegetal se introduce în infuzor încălzit, apoi se toarnă 197 ml apă (se ia în consdierație coeficientul de îmbibare — $6{,}0 \times 2{,}8 = 17$ ml; volumul apei: $180 + 17 = 197$ ml). Produsul vegetal se infuzează la baie de apă fierbîndă 15 min, se răceşte 45 min. După răcirea deplină infuzia se strecoară prin vată într-un cilindru gradat, reziduul se stoarce. Dacă e nevoie, se adaugă apă pînă la obținerea a 180 ml soluție, în care se dizolvă antipirina, cafeina — natriu benzoat şi kaliul bromid. Soluția rezultată se strecoară în flacon de culoare brună, se adaugă la ea tincturile.

Preparatul finit se etichetează pentru uz intern şi se livrează cu

menţiunea: «A păstra la rece». Volumul total al mixturii va fi constituit din volumul infuziei, al tincturilor şi volumul ocupat de substanţele medicamentoase la dizolvare (V total$=180+5+5+(1{,}5\cdot 0{,}65)+(4\cdot 0{,}27)=193$ ml), luîndu-se în consideraţie coeficientul de mărire a volumului.

Decocturi din produs vegetal cu conţinut de antracenozide. Decocturile cu conţinut de antracenozide sînt folosite ca acţionanţi aperitivi şi laxativi. Dintre produşii vegetali cu conţinut de antracenozide vom menţiona: rădăcina şi rizomul de revent *(Rhizomata cum radicibus Rhei)*, cu conţinut de derivaţi ai antracenei nu mai puţin de 3,4%, acţiunea căreia se datoreşte mai ales emodinei şi acidului crizofanic, care excită enteroreceptorii intestinului, ducînd la mărirea peristalticii; scoarţa de cruşin *(Cortex Frangulae)* cu conţinut de antracenozide nu mai mic de 4,5%, precum şi de saponozide, substanţe tanante etc.; fructele de ramn *(Fructus Rhamni catharticae)*; frunzele de siminichie *(Folia Sennae)*, cu conţinut de emodină şi acid crizofanic de nu mai puţin 1%.

Din produsele vegetale enumerate se prepară numai decocturi, deoarece primele sînt constituite din texturi lemnoase, compacte şi dure. Durata încălzirii nu trebuie să depăşească 30 min; o perioadă mai mare a ei duce la degradarea oximetilantrachinonelor.

Decocturile din revent şi cruşin trebuie strecurate imediat după infuzare. Înlăturarea reziduului peste 45 min duce la micşorarea randamentului de oximetilantrachinone.

La prepararea decocturilor din siminichie se recomandă o răcire deplină, pentru a evita trecerea în soluţia extractivă a substanţelor răşinoase, care acţionează nefast asupra organismului.

E x e m p l i c a u s a: **Rp.:** *Decocti corticis Frangulae 200 ml*
Natrii sulfatis 20,0
M. D. S. *Intern, cîte o lingură dimineaţa şi seara.*

Avem prescrisă o soluţie extractivă apoasă — decoct din produs vegetal, cu conţinut de antracenozide. Cantitatea de produs vegetal luat în lucru nu este prevăzută în prescripţie, deci ne vom conduce de indicaţiile Farmacopeii: pentru a prepara 200 ml decoct se iau 20,0 g produs vegetal şi 232 ml apă ($200+20{,}0\times 1{,}6=232$ ml).

Produsul vegetal fragmentat se pune în infuzorul încălzit, apoi se toarnă peste el apă de temperatura camerei. Amestecul se infuzează la baie de apă fierbîndă timp de 30 min, se stoarce şi se strecoară imediat prin vată; se completează la volumul necesar prin spălarea reziduului cu apă prin acelaşi filtru. În soluţia extractivă obţinută se dizolvă natriul sulfat, amestecul se strecoară în flaconul de livrare. Preparatul finit se etichetează pentru uz intern cu menţiunea: «A păstra la rece». Volumul mixturii decoct va fi constituit din volumul decoctului (200 ml) şi volumul pe care-l ocupă la dizolvare 20,0 g natriu sulfat ($200+20\times 0{,}53=210{,}6$ ml).

Decocturi din produs vegetal cu conţinut de saponozide. Dintre produsele vegetale ce conţin saponozide putem menţiona: rădăcina de poligală *(Radices Polygalae)*, rizomul şi rădăcina de scara-domnului

(Rhizomata cum radicibus Polemonii), rădăcina de lemn dulce *(Radices Glycyrrhizae)* etc. Din produsele menţionate, constituite din texturi lemnoase, se prepară numai decocturi, extracţia avînd loc în prezenţa natriului hidrocarbonat, pentru a dizolva saponozidele acide (1,0 g natriu hidrocarbonat de 10,0 g produs vegetal).

Decocturile cu conţinut de saponozide sînt administrate ca remedii cu acţiune expectorantă, emetică şi secretolitică.

Exempli causa: Rp.: *Decocti radicis Glycyrrhizae ex 6,0 200 ml*
Natrii hidrocarbonatis 2,0
Elixiris pectoralis 5 ml
M. D. S. *Intern, cîte o lingură de 3 ori/zi.*

In reţeta examinată e prescrisă o soluţie extractivă apoasă — decoct din produs vegetal cu conţinut de saponozide. Procesul de preparare e următorul: produsul vegetal fragmentat se pune în infuzor încălzit, se toarnă peste el 210 ml ($6{,}0\times1{,}7=10{,}2$) apă alcalinizată cu 2,0 g natriu hidrocarbonat, se infuzează timp de 30 min la baie de apă*.

Decoctul răcit timp de 10 min se strecoară şi se completează cu apă la volumul prescris. Preparatul finit se toarnă în flaconul de livrare, unde se adaugă elixirul pectoral, amestecat prealabil cu o cantitate egală de decoct. Se etichetează pentru uz intern, cu menţiunea: «A păstra la rece».

Decoct din produs vegetal cu conţinut de substanţe tanante. In calitate de produs vegetal la prepararea decoctului sus-numit se folosesc unele scoarţe, rizomi şi rădăcini. Se pregătesc aceste medicamente după indicaţiile Farmacopeii, strecurînd soluţiile extractive rezultate imediat după luarea infuzorului de pe baia de apă. Mai frecvent se folosesc următoarele produse vegetale: scoarţa de stejar *(Cortex Quercus)*, rizomul de răculeţ *(Rhizomata Bistortae)*, rizomul de coada-racului *(Rhizomata Tormentillae)*, rizomul şi rădăcina de sorbestrea *(Rhizomata cum radicibus Sanguisorbae)*, frunzele de strugurii-ursului *(Folia Uvae ursi)*. Randamentul substanţelor tanante este influenţat în aceste produse vegetale de gradul lor de fragmentare.

Exempli causa: Rp.: *Decocti folii Uvae ursi ex 10,0 100 ml*
Hexamenthylentetramini 1,0
M. D. S. *Intern, cîte o lingură de 3 ori/zi.*

Soluţia extractivă apoasă prescrisă e un decoct din produs vegetal cu conţinut de substanţe tanante. Frunzele de strugurii-ursului conţin arbutină şi metilarbutină (6%), care descompun în organism în hidrochinonă şi acizi organici, precum şi o cantitate destul de mare de substanţe tanante (30—35%). Ele au structură compac-

* O durată de infuzare mai mare poate duce la pierderi considerabile din acidul glicirizinic.

tă scorțoasă, sînt acoperite de ambele părți cu cuticulă îmbibată cu cerină, de aceea se mărunțesc pînă la obținerea particulelor de 1 mm. Se prepară din frunze numai decoct; conform indicațiilor Farmacopeii, dacă în rețetă e prescrisă infuzie, se prepară la fel decoct.

Decoctul din frunze de strugurii-ursului se folosește ca remediu cu acțiune diuretică și dezinfectantă în tratarea bolilor inflamatorii ale căilor urinare și vezicii urinare, acțiunea dezinfectantă fiind datorată hidrochinonei, eliminate din organism cu urina. Modul de preparare a decoctului: într-un infuzor de porțelan se pun 10,0 g frunze fragmentate respectiv, se toarnă peste ele 114 ml apă ($10{,}0\times\times1{,}4=14{,}0$) de temperatura camerei, se infuzează 30 min la baie de apă fierbîndă; infuzorul se ia de pe baia de apă, decoctul se strecoară imediat, pentru a evita formarea de precipitat, și se aduce cu apă pînă la volumul indicat.

In decoctul rezultat se dizolvă hexametiltetramina, amestecul se strecoară în flaconul de livrare. Preparatul se etichetează pentru uz intern cu mențiunea: «A păstra la rece», «A agita înainte de administrare».

Soluții extractive apoase din produs vegetal cu conținut de mucilagii. Acest grup de soluții mai este numit mucilagii (mucilagines) și prezintă lichide dense, vîscoase, care fac parte din solii hidrofili. Particulele de mucilagii posedă afinitate sporită față de apă, formînd în jurul său o peliculă de apă; ele au de asemenea și sarcină electrică. Atît sarcinile electrice, cît și peliculele de apă sînt de importanță esențială pentru stabilitatea mucilagiilor: dacă peliculele de apă se desprind de la particulele de mucilagiu și sarcinile electrice se neutralizează, mucilagiile precipită, mai ales la adăugarea soluțiior alcoolice (dehidratare) și electroliților (dispariția sarcinilor electrice).

Mucilagiile au viscozitate mare, precum și proprietatea de a se gonfla și acțiune demulgentă. In medicină se folosesc ca remedii demulgente și emoliente, unele — ca emulgatori. In ultimii ani, mucilagiile se folosesc rar (în ed. a IX-a a Farmacopeii de Stat, de exemplu, este inclusă numai o prescripție — infuzia de rădăcină de nalbă-mare — *Infuzum Althaeae)*. La prepararea mucilagiilor se folosesc produse vegetale cu conținut de substanțe mucilaginoase: rădăcina de nalbă-mare *(Radices Althaeae)*, semințe de in *(Semena Lini)*, semințe de gutui *(Semena Cydoniae)* etc. Metodele de preparare sînt determinate de proprietățile fizico-chimice ale substanțelor mucilaginoase, structura morfologică a produsului vegetal și prezența în el a substanțelor secundare.

Exempli causa: **Rp.:** *Antipyrini 1,0*
Infuzi radicis Althaeae 100 ml
Natrii benzoatis 1,0
Pertussini 20 ml
M. D. S. *Intern, cîte o linguriță de 3 ori/zi.*

Soluția extractivă apoasă indicată în rețetă e o infuzie din rădăcină de nalbă-mare, cu conținut de mucilagii, în componența căreia

e prescrisă o substanţă puternic activă (antipirină) şi una fotosensibilă (natriu benzoat).

Rădăcina de nalbă-mare conţine 35% mucilagii, circa 37% amidon şi o cantitate neînsemnată de substanţe pectice. Conform indicaţiilor Farmacopeii, infuzia din ea se prepară în raport de 5:100, însă în procesul de preparare o cantitate însemnată de infuzie se pierde. Pentru a obţine 100 ml infuzie se indică de luat în lucru 6,5 g rădăcină şi 130 ml apă. Dacă infuzia de rădăcină de nalbă-mare e prescrisă în alt raport, în calculul cantităţilor de rădăcină şi apă se folosesc următorii coeficienţi de consum, respectiv pentru rapoartele 1:100 — 1,05; 2:100 — 1,10; 3:100 — 1,15; 4:100 — 1,20; 5::100 — 1,30.

Coeficientul de consum *(k)* se calculează după relaţia:

$$K=100-\frac{100}{(a\cdot 4,6)};$$

unde *a* exprimă cantitatea de produs vegetal, *g; 4,6* — coeficientul de îmbibare pentru rădăcina de nalbă-mare, *ml/g; 100* — volumul infuziei, *ml.*

Soluţia extractivă de nalbă-mare se prepară prin macerare la temperatură de cameră *(Infusa frigidae parata)*, pentru a evita extragerea amidonului (măreşte viscozitatea soluţiei şi duce la gelifiere). Rădăcina 6,5 g se mărunţeşte in particule de cel mult 3 mm, se cerne prin sită pentru a înlătura pulberea şi se macerează cu 130 ml apă rece la temperatura camerei timp de 30 min mestecînd intens. Maceratul se scurge fără a stoarce reziduul, se strecoară, se adaugă la el apă pînă la 100 ml. Reziduul nu se stoarce, dat fiind că în mucilagiul preparat pot trece fragmente de elemente celulare şi granule de amidon, care tulbură soluţia.

În mucilagiul rezultat se dizolvă antipirina şi natriul benzoat; amestecul se strecoară în flacon de culoare brună unde se adaugă pertusinul, amestecat prealabil cu o cantitate egală de mucilagiu. Preparatul finit se etichetează pentru uz intern, cu menţiunea: «A păstra la rece»; termenul de păstrare — 24 ore.

Infuzii din produse vegetale cu conţinut de uleiuri eterice. Din produs vegetal ce conţine uleiuri eterice se prepară în special infuzii. Luînd în consideraţie faptul că uleiurile eterice sînt volatile şi se antrenează uşor cu vaporii de apă, infuziile se prepară în infuzoare închise etanş cu capac. În farmacii se prepară infuzii din următoarele produse vegetale cu conţinut de uleiuri eterice: rizomi cu rădăcini de odolean *(Rhizomata cum radicibus Valerianae)*, frunze de salvie *(Folia Salviae)*, frunze de mentă *(Folia Menthae piperitae)*, flori de muşeţel *(Flores Chamomillae)*, flori de tei *(Flores Tiliae)* etc.

Exempli causa: **Rp.:** *Antipyrini 0,6*
Coffeinum — natrii benzoatis 0,4
Infuzi foliorum Menthae piperitae ex 6,0

Infuzi rhizomatis cum radicibus Valerianae ex 10,0 200 ml
Magnesii sulfatis 0,8
Natrii bromidi 2,5
M. D. S. *Intern, cîte o lingură de 3 ori/zi (mixtura Kwater).*

Soluția extractivă apoasă prescrisă e o infuzie combinată din produse vegetale cu conținut de uleiuri eterice, în componența căreia sînt incluse substanțe puternic active (antipirină și cafeină — natriu benzoat) și o substanță fotosensibilă (natriu bromid).

Se verifică dozele substanțelor puternic active. Rizomii și rădăcinile de odolean conțin 0,5—2% ulei volatil, care constituie aproximativ 9,5% bornil izovalerianat și cîte 1% bornil formiat, acetat și butirat, acid valerianic, borneol etc. Datorită acțiunii ușor depresive asupra întregului sistem nervos, infuzia de valeriană este indicată în nevrose, insomnii și ca remediu antispasmodic.

Frunzele de mentă conțin 1,0—1,25% ulei volatil, în care 50% revine mentolului, neomentonei, mentonei și jesmonei. Infuzia de mentă posedă acțiune analgezică, carminativă, antispastică și se folosește în enterite, grețuri, spasm piloric și gastrointestinal. Se prepară în infuzoare de porțelan închise etanș, pentru a evita pierderile de uleiuri volatile. Datorită hidrolizei principiilor active în stare de esteri, rezultă acizii valerianic și izovalerianic, prezența cărora imprimă infuziei o reacție acidă, de aceea nu se recomandă infuzarea în aparate metalice.

Se prepară infuzia astfel: în infuzorul prealabil încălzit se pun 10 g rizomi cu rădăcini de valeriană și 6 g frunze de mentă fragmentată, apoi se toarnă 243 ml apă [$200+(2,9\times10,0)+(2,4\times6,0)=243,4$ ml] și se închide etanș infuzorul cu capac. Amestecul se infuzează timp de 15 min mestecînd periodic (capacul închis!), apoi se răcește 45 min. Infuzia rezultată se stoarce și se strecoară în cilindru gradat unde, dacă e necesar, se aduce cu apă la volumul cerut, apoi se trece într-un vas în care se dizolvă antipirina, cafeina — natriu benzoat, magneziul sulfat și natriul bromid.

Produsul finit se strecoară în flacon de livrare de culoare brună și se etichetează pentru uz intern, cu mențiunile: «A păstra la loc răcoros și ferit de lumină», «A agita înainte de administrare», «A feri de copii».

Prepararea soluțiilor extractive apoase din extracte standardizate.

Farmacopeea permite de asemenea prepararea infuziilor și decocturilor din extracte standardizate respectiv, pregătite special în acest scop. Extractele se prepară exclusiv industrial, după metode adoptate de Comitetul Farmacopeic, și sînt supuse unei standardizări obligatorii. Pentru a apropia conținutul principiilor active din extractele standardizate cu cel din infuzii și decocturi, extragerea se efectuează cu apă sau cu alcool diluat (20—40%).

După consistență, deosebim extracte standardizate fluide și uscate. Ele se prepară în raportul de 1:1 sau 1:2. Conform Nomenclato-

rului, industria medicamentelor produce extracte fluide standardizate de:

rușcuța-de-primăvară 1:2 (*Extractum Adonidis fluidum standartisatum 1:2*)— se prepară pe alcool de 25% (standardizare biologică — 1 ml extract trebuie să conțină 23—27 UAB);

odolean 1:2 (*Extractum Valerianae fluidum standartisatum 1:2*)— se prepară pe alcool de 40%;

talpa-gîștei 1:2 (*Extractum Leonuri fluidum standartisatum 1:2*).

Extractele standardizate uscate conțin suma principiilor active din planta respectivă, în amestec cu lactoză sau dextrină. Se prepară prin peresolare sau macerare, sînt bine purificate de substanțe secundare și standardizate pentru o anumită concentrație a principiilor active sau după o cantitate anumită de unități de acțiune. Dintre ele vom menționa extractele de:

linte lanceolată 1:1 (*Extractum Thermopsidis siccum standartisatum 1:1*), preparat pe alcool de 25% (conținutul de alcaloizi într-un gram — 1,0%; se folosește ca expectorant);

rușcuță-de-primăvară 1:1 (*Extractum Adonidis vernalis siccum standartisatum 1:1*), preparat pe alcool de 20% (conținutul de heterozide cardiotonice într-un gram — 46—54 UAB; remediu cardiotonic);

digitală 1:1 (*Extractum Digitalis siccum standartisatum 1:1*), preparat pe alcool de 20% (conținutul de heterozide cardiotonice într-un gram — 44—56 UAB; remediu cardiotonic);

lăcrimioară 1:2 (*Extractum Convallariae siccum standartisatum 1:2*), preparat pe alcool de 20% (conținutul de heterozide cardiotonice într-un gram de extract — 53—67 UAB; remediu cardiotonic);

nalbă-mare 1:1 (*Extractum Althaeae siccum standartisatum 1:1*), preparat prin macerare cu alcool de 25% (conținutul de substanțe mucilaginoase într-un gram de extract — 24—28%; remediu expectorant).

Extractele uscate sînt, de obicei, bine solubile în apă și formează soluții transparente, unele dintre ele fiind însă foarte higroscopice, ceea ce impune păstrarea în vase închise. Infuziile și decocturile din extractele standardizate fluide și uscate se prepară prin dizolvarea sau adăugarea lor la cantitatea de apă calculată: extractele standardizate preparate în raportul 1:1 se iau într-o cantitate egală cu masa produsului vegetal prescrisă în rețetă, iar cele cu raportul 1:2 — în cantitate dublă dozei de produs prescris.

Volumul extractelor fluide se include în volumul mixturii. In cazul extractelor standardizate, la prepararea mixturilor pot fi folosite și soluții concentrate ale substanțelor medicamentoase.

Exempli causa: **Rp.:** *Antipyrini 2,0*
Cofeinum — natrii benzoatis 1,0
Infuzi rhizomatis cum radicibus Valerianae ex 6,0 200 ml
Tincturae Convallariae 5 ml

M. D. S. *Intern, cîte o lingură de 3 ori/zi.*

Soluţia extractivă apoasă prescrisă e o infuzie-mixtură din produs vegetal cu conţinut de uleiuri eterice, în componenţa căreia sînt incluse substanţe puternic active (antipirină şi cafeină — natriu benzoat).

Se verifică dozele substanţelor puternic active. Pentru a prepara mixtură, folosim 12 ml extract fluid standardizat de odolean (1:2), 10 ml soluţie de cafeină — natriu benzoat (1:10) şi 178 ml apă purificată [200—(12+10) = 178 ml]. În balon se toarnă apa purificată şi se dizolvă antipirina, apoi amestecul se strecoară în flacon de livrare de culoare brună unde se adaugă soluţia concentrată de cafeină — natriu benzoat, extractul fluid de odolean şi tinctura de lăcrimioară (volumul total al mixturii va constitui 205 ml).

Preparatul finit se etichetează pentru uz intern, avînd menţiunile: «A păstra la rece», «A agita înainte de administrare», «A feri de copii». Pe verso reţetei se indică că mixtura a fost preparată din extract standardizat.

Exempli causa: **Rp.:** *Euphyllini 3,0*
Spiritus aethylici 96% 46 ml
Infuzi radicis Althaeae ex 40,0 400 ml
M. D. S. *Intern, cîte o lingură de 3 ori/zi.*

Soluţia extractivă apoasă prescrisă e o infuzie din rădăcină de nalbă-mare, cu conţinut de substanţe mucilaginoase, în componenţa căreia sînt indicate substanţe puternic active (eufilină şi alcool etilic).

Se verifică dozele substanţelor puternic active. În balon se toarnă 376 ml (400—0,61·40=375,6 ml) apă purificată, în care se dizolvă 40,0 g extract uscat standardizat de nalbă-mare (1:1), apoi 3,0 g eufilină. Amestecul se strecoară în flaconul de eliberare, unde se adaugă 46 ml alcool etilic 96% (volumul total va constitui 446 ml).

Preparatul finit se etichetează pentru uz intern, cu menţiunile: «A păstra la rece», «A agita înainte de administrare», «A feri de copii». Pe verso reţetei se scrie că mixtura este preparată din extract standardizat.

Perfecţionarea soluţiilor extractive apoase

Infuziile şi decocturile sînt cele mai instabile forme medicamentoase lichide: termenul lor de păstrare nu depăşeşte 48 de ore. Pentru a micşora instabilitatea microbiologică, se recomandă de adăugat la ele conservanţi: etanol, natriu benzoat, acid sorbinic, nipagin, nipasol etc. Procesul poate fi redus şi la adăugarea de substanţe ce creează în soluţii presiune osmotică ridicată (siropuri, săruri etc.).

Coagularea substanţelor macromoleculare şi a coloizilor din soluţiile extractive apoase poate fi evitată şi cu ajutorul substanţelor peptizante. Exemplu de stabilizare microbiologică şi fizică a soluţiilor extractive apoase poate fi mixtura antiastmatică I. M. Traskow.

Prescripţia: *Fol. Urticae dioicae*
Herbae Equiseti arvensi
Fol. Menthae piperitae aa 32,0
Hebae Adonidis vernalis
Fructi Anisi seu Foeniculi
Turiones Pini virides aa 12,5
Fructi Rosae 6,0
Kalii iodidi
Natrii iodidi
Glyceroli aa 100,0
Argenti nitratis 0,003
Natrii hidrocarbonatis 20,0
Aquae purificatae ad 1000 ml
M. D. S. *Remediu antiastmatic.*

Datorită prezenţei argintului nitrat în concentraţie 0,0003% şi a presiunii osmotice ridicate, creată de săruri (corespunde echivalentului soluţiei de natriu clorid 8,6%), se reduce esenţial dezvoltarea microogranismelor. Glicerolul în concentraţie de 10% serveşte ca peptizator. Valabilitatea mixturii va atinge 3 luni.

Un procedeu universal de stabilizare a soluţiilor extractive apoase este prepaparea lor sub formă de «mixturi uscate», care se dizolvă înainte de administrare într-o anumită cantitate de apă purificată sau fiartă (în condiţii de domiciliu). Ca exemplu poate servi mixtura uscată antitusivă pentru adulţi (Mixtura sicca contra tussium pro adultis).

Prescripţia: *Extracti Thermopsidis siccum standartisatum (1:1) 0,6*
Extracti Glycyrrhizae siccum
Natrii hydrocarbonatis
Natrii benzoatis
Amonii chloridi aa 2,0
Olei Anisi 0,05
Sacchari 10,0.

La fel de tipică este şi «mixtura uscată» antitusivă pentru copii (Mixtura sicca contra tussium pro infantibus):

Extracti Althaeae siccum standartisatum (1:1) 4,0
Extracti Glycyrrhizae siccum 1,0
Natrii hidrocarbonatis
Natrii benzoatis aa 2,0
Ammonii chloridi 0,5
Olei Anisi 0,05
Sacchari 10,0.

Ambele remedii prezintă pulberi compuse, cu miros slab de anason. Soluţiile apoase din ele (1:10) au culoare brună şi se administrează ca expectorante, antitusive.

CAPITOLUL 9. FORME MEDICAMENTOASE MOI

La formele medicamentoase magistrale moi se referă unguentele, supozitoarele şi pilulele, unite într-un capitol reieşind din considerentele că amestecul de ingrediente în procesul preparării lor are consistenţă moale. După preparare însă aceste medicamente pot aparţine la diverse sisteme disperse: unguentele — la sisteme plastic-vîscoase, supozitoarele — la sisteme elastic-plastice (dacă sînt obţinute prin metoda modelării manuale) sau la sisteme disperse cu mediu de dispersie solid la temperatura camerei şi fuzibil la temperatura corpului (cînd au fost preparate prin metoda turnării în tipare), iar pilulele, care în procesul conservării se usucă,— la sisteme disperse elastic-plastice cu mediu de dispersie solid.

Formele medicamentoase moi au trăsături comune şi în planul utilizării multor substanţe auxiliare. Spre exemplu, polietilenglicolii pot fi folosiţi atît la prepararea unguentelor (asocierea PEG cu grad de polimerizare diferit pînă la consistenţa vaselinei), supozitoarelor *(PEG 4000; PEG 400 9:1)*, cît şi la prepararea pilulelor prin turnare; la fel şi grăsimile hidrogenate, untul de cacao, lanolina, metilceluloza etc. Concomitent, la prepararea acestor forme deosebim şi procedee tehnologice comune cum ar fi: amestecarea ingredientelor, modelarea magdaleonului şi divizarea lui (la prepararea supozitoarelor şi pilulelor).

UNGUENTE (UNGUENTA)

Unguente sînt numite formele medicamentoase de consistenţă moale destinate pentru aplicare pe piele, plăgi şi mucoase. Primele informaţii despre unguente datează cu epoca asiro-babilonienilor (3000 ani î. e. n.), în Egiptul antic erau cunoscute unguente preparate aproape exclusiv cu grăsimi de origine animală. Actualmente, unguentele constituie circa 15% din numărul total de reţete preparate *ex tempore* în farmacii. Ele se utilizează pe larg în tratamentul diferitelor boli dermatologice, otorinolaringologice, oftalmologice, precum şi în chirurgie, ginecologie etc. Substanţele medicamentoase prescrise în unguente pot acţiona asupra organismului atît local, cît şi sistemic.

Unguentele se folosesc de asemenea pentru a menţine funcţia fiziologică a straturilor superficiale ale pielii şi mucoaselor. În componenţa acestor tipuri de unguente se prescriu substanţe medicamentoase cu acţiune dezinfectantă, emolientă, cauterizantă, absorbantă etc.

Există unguente protectoare, utilizate în scopul apărării pielii de acţiunea substanţelor toxice, a acizilor şi bazelor, a apei, prafului, precum şi unguente cosmetice: pentru curăţirea, înmuierea şi răcorirea pielii, înlăturarea defectelor cosmetice (pigmenţilor, pistruilor, perişorilor etc.).

Unele unguente medicinale servesc concomitent şi ca unguente de

protecţie (de exemplu unguentele cu conţinut de vitamine, hormoni).

Se aplică unguentele pe piele, plăgi sau mucoase, prin badijonare, fricţiune sau pansare. Uneori, tampoane de tifon îmbibate cu unguente se introduc în cavităţile corpului.

Clasificarea unguentelor

Există mai multe metode de clasificare a formelor medicamentoase în cauză. Una dintre ele, care se bazează pe natura excipientului folosit la prepararea unguentului, distinge unguente naturale, sintetice şi semisintetice. Altă metodă, bazată pe tipul de acţiune a unguentului, distinge unguente cu acţiune locală şi unguente cu acţiune rezorbtivă.

Dependent de modul de administrare, distingem unguente medicinale, protectoare, pentru fixarea electrozilor în înregistrarea curenţilor biologici şi cosmetico-medicinale.

În funcţie de locul aplicării, putem clasifica unguentele în: dermatologice, oftalmologice, otorinilaringologice (aplicate pe cavitatea mucoasă a nasului sau a urechilor), proctologice (cu acţiune locală sau sistematică) şi urogenitale (vaginale, uretrale).

Una dintre cele mai adecvate metode de clasificare a unguentelor, metoda dispersiologică, se bazează pe tipul fizico-chimic al sistemului dispers al acestor forme medicamentoase, el fiind constituit din substanţele medicamentoase şi excipienţi. Conform acestei metode, unguentele se divid în omogene şi eterogene.

Unguentele omogene se caracterizează prin lipsa suprafeţei de separare dintre faze; substanţele medicamentoase sînt repartizate aici după tipul soluţiei, aflîndu-se în stare de dispersie ion-moleculară sau moleculară. La acest tip se referă unguentele-aliaje, unguentele-soluţii şi unguentele extractive.

Pentru unguentele eterogene e caracteristică existenţa suprafeţei de separare dintre constituente. Dependent de modul de reprizare a substanţelor medicamentoase în excipient, deosebim cîteva tipuri de unguente eterogene: unguente-suspensii, unguente-emulsii şi unguente polifazice.

Componenţa unguentelor

Unguentele prezintă forme medicamentoase compuse, alcătuite din substanţe medicamentoase şi excipienţi, esenţa terapeutică a administrării lor ca forme medicamentoase fiind determinată de substanţele medicamentoase. Actualmente, sub formă de unguente se prescriu substanţe medicamentoase care, practic, fac parte din diverse grupe farmacologice (antiseptice, sulfanilamide, antibiotice, hormoni, anestetici, vitamine etc.).

Substanţele medicamentoase prescrise în unguente pot fi anorganice (metale, oxizii şi sărurile lor, acizi, baze) sau organice. Sub

formă de unguente se administrează substanțe medicamentoase cu diferită stare de agregare (solidă, lichidă și gazoasă).

Excipienții utilizați la prepararea unguentelor sînt de mai multe tipuri. În principiu, orice substanță care posedă sau poate căpăta în anumite condiții consistență moale, vîscozitate suficientă și nu fluidifică la temperatura 37—40°C, poate linea pe epiderm și adera de el ar putea servi ca excipient.

Orice excipient, întrucît unguentele trebuie să corespundă unor anumite scopuri terapeutice, trebuie să posede un șir de calități, identice și pentru unguent:

să nu modifice funcțiile fiziologice ale pielii (schimbul de temperatură, gaze și umiditate);

să fie indiferent din punct de vedere chimic și să nu reacționeze cu substanțele medicamentoase prescrise;

să încorporeze ușor apa sau alte lichide, necedîndu-le la conservare;

să fie adeziv și să cedeze ușor substanțele medicamentoase încorporate;

să posede consistență moale, dar să nu se topească sub 40°C, precum și viscozitate suficientă, care ar permite linearea și aderarea uniformă pe epiderm sau mucoase;

să fie selectat după scopul urmărit în aplicarea lui în tratament;

să nu irite epidermul chiar și la administrare de lungă durată;

să fie ușor lavabil;

să aibă o conservare bună și să fie economic accesibil etc.

Un excipient care ar corespunde tuturor cerințelor și care s-ar preta la toate modurile de aplicare terapeutică nu a fost încă realizat.

Substanțele întrebuințate cu excipienți pentru unguente se deosebesc după componența chimică, proprietățile fizico-chimice, sursele de obținere etc. Prin urmare, diferite manuale, îndrumare, culegeri dau clasificări diferite. Una dintre cele mai reușite din punct de vedere al practicii farmaceutice este cea bazată pe principiul interacțiunii dintre apă și excipient. Conform acestei clasificări deosebim excipienți hidrofobi, hidrofili și difili.

Exicipienții hidrofobi includ în grupul lor grăsimile, hidrocarburile și siliconii.

Grăsimile, animale și vegetale, prezintă compuși organici — esteri ai glicerolului și acizi grași superiori. Ele sînt insolubile în apă, puțin solubile în alcool și bine solubile în eter și cloroform.

Grăsimile proaspete sînt neutre și nu irită pielea, însă cu timpul, și mai ales la umezeală, căldură și lumină, precum și în prezența aerului, se alterează, oxidează. Procesul de rîncezire provoacă dedublarea parțială a grăsimii în acizi grași liberi, apoi oxidarea cu apariția compușilor ce irită pielea și pot reacițona cu substanțele medicamentoase asociate.

Grăsimea de porc purificată (Adeps suillus depuratus, Axungia porcina depurata) conține gliceridele acizilor stearic, palmitic, oleic, are consistență moale, aspect omogen, culoare albă;

punctul de topire 34—46°C. Emulsionează apă cel mult 12—16%, conţine cantităţi mici de colesterol şi lecitină, cărora şi se datoreşte capacitatea de emulsionare. Majoritatea farmacopeilor nu mai prevăd axungia ca excipient pentru unguente, ea fiind înlocuită cu grăsimi hidrogenate sau produse sintetice.

Seul (Sebum bovinum) se obţine din ţesutul adipos de la bovine sau ovine. Conţine gliceride ale acizilor palmitic, stearic, oleic; punctul de topire 45—52°C. Are miros specific neplăcut şi rîncezeşte foarte uşor.

Uleiurile vegetale (Olea pinguia), de floarea-soarelui, măsline, migdale etc., pot participa la realizarea unor baze de unguente asociate cu ceară, seu, cetaceu, stearină sau alte materii grase cu punct de topire mai mare, pentru a coborî punctul de topire aşa încît unguentul să se topească uşor la temperatura corpului, precum şi pentru a mări efectul emolient împiedicînd totodată uscarea şi pentru ca unguentul să pătrundă mai adînc în profunzimea pielii.

Există un şir de substanţe naturale şi sintetice cu proprietăţi antioxidante. Unele uleiuri vegetale conţin tocoferol-antioxidant natural. Destul de activi sînt antioxidanţii sintetici butiloxianizol şi butiloxitoluol, indiferenţi fiziologic şi admişi oficial pentru stabilizarea grăsimilor în concentraţie de pînă la 0,02%.

Lipidele prezintă esteri formaţi în urma reacţiei dintre alcoolii monoatomici superiori şi acizii graşi. In componenţa excipienţilor pentru unguente se folosesc mai ales astfel de lipide ca lanolina, cetaceul şi ceara.

Lanolina (Lanolinum) este un produs obţinut prin purificarea lipidelor extrase de pe lîna de oaie. Componentele principale ale lanolinei: colesterol şi izocolesterol liber (3—4%), esteri ai colesterolului cu acizi şi oxiacizi graşi superiori (16—18%), esteri ai aceloraşi acizi cu alcoolii cetilic ($C_{16}H_{33}OH$), acrilic ($C_{26}H_{33}OH$), miricilic ($C_{30}H_{31}HO$), carnaubic ($C_{24}H_{49}OH$).

Dat fiind că nu conţine esteri ai glicerolului, lanolina se aseamănă mai mult cu cerurile, decît cu grăsimile obişnuite. Ea are consistenţă moale, punct de topire 36—42°C şi este foarte vîscoasă, uşor solubilă în eter, cloroform, eter de petrol, acetonă, puţin solubilă în alcool şi insolubilă în apă. Poate emulsiona de două ori mai multă apă decît masa sa, glicerol pînă la 140%, alcool 70% — pînă la 40%. Este relativ stabilă, tendinţa de rîncezire fiind mai scăzută decît la axungie.

Lanolina hidratată rîncezeşte sub influenţa aerului, luminii şi căldurii mult mai uşor decît cea anhidră. In prezenţa sărurilor metalelor grele şi în timp ea se alterează, din cauza reducerii sărurilor şi formării de săpunuri (preparatele, respectiv, devin întunecate şi pierd utilitatea).

Asociată cu alte baze de unguente, lanolina ameliorează calităţile acestora în ce priveşte adeziunea la epiderm şi fixarea apei, alcoolului, glicerolului.

Cînd în reţete se prescrie lanolină fără indicaţii, se eliberează

lanolină hidratată cu 30% apă: datorită consistenţei sporite ea practic întotdeauna se întrebuinţează în combinare cu alţi excipienţi.

Ceara (Cera) se obţine din faguri, după colectarea mierii, prin topire în apă caldă (ceara galbenă) şi albire la lumină solară (ceara e bogată în alcooli liberi (40%) şi esterii lor cu acizii palmitic, cerotic, carnaubic, melisic, conţinînd şi hidrocarburi saturate (circa 15%). Acest excipient solid are punct de topire 63—65°C, este solubul în eter, cloroform, uleiuri grase, ileiuri volatile şi insolubil în alcool şi apă. Asociată cu alte componente în unguente, ceara le măreşte viscozitatea.

Hidrocarburile includ aşa excipienţi ca vaselina, petrolatul, parafina, ceresina, uleiul de vaselină, petrolul de Naftalan.

Vselina (Vaselinum) prezintă un amestec de hidrocarburi lichide, semilichide şi solide cu un număr de atomi de carbon 7—35. Rezultă din purificarea şi înălbirea reziduurilor de la distilarea petrolului. Ca structură, este sistem coloidal, gel tipic de hidrocarbură, alcătuit din două faze: solidă, «ceară» (substanţă cristalină, «protosubstanţă» amorfă, care acţionează ca gel), şi lichidă, «ulei» (uleiul de parafină inclus în acest gel).

Această masă albă sau alb-gălbuie este omogenă, onctuoasă la pipăit, filantă, translucidă în strat subţire: punctul de topire — între 37—50°C. Excipientul se caracterizează prin stabilitate şi conservabilitate indefinită, inerţie chimică faţă de agenţii oxidaţi (nu rîncezeşte la aer), acizii concentraţi şi alcalii (nu saponifică). Poate emulsiona 3—5% apă.

Terapeutic, vaselina nu prezintă afinitate faţă de grăsimea epidermului, astupă porii pielii împiedicînd schimburile normale de apă, greseazä pielea, se absoarbe şi se spală greu. La întrebuinţare de lungă durată poate produce iritaţii locale.

Pentru prepararea unguentelor (îndesirea lor) se mai foloseşte o modificare specială a vaselinei — *petrolatul (Petrolatum)*, cu temperatura de topire 60°C, obţinut în urma deparafinizării uleiurilor de petrol utilizate în aviaţie purificate suplimentar.

Parafina solidă (Paraffinum solidum) prezintă un amestec de hidrocarburi solide, fiind obţinută prin distilarea reziduurilor petrolului. Parafina pentru uz farmaceutic este albă, solidă cu structură microcristalină, onctuoasă la pipăit; punct de topire 50—57°C. Este insolubilă în apă şi alcool, solidă în eter, cloroform, uleiuri grase sau volatile. La cald, după topire, se amestecă cu ceară, cetaceu, grăsimi. Nu posedă acţiune emulsivă.

Asociată în proporţia 2—5% cu baze de unguente, parafina sporeşte viscozitatea acestora (în subtropice, de exemplu, la prepararea unguentelor se adaugă pînă la 10% parafină). Amestecurile cu acest excipient au structură omogenă şi nu cristalizează după topire şi răcire.

Ceresina (Ceresinum) este un amestec de hidrocarburi saturate din şirul metanului, cu temperatura de topire 74—78°C. Se obţine prin purificarea ozocheritei (ceară de pămînt), minereu na-

tural, răspîndit mai ales în Uzbekistan și Ukraina. Nu posedă acțiune emulsivă, este folosită în calitate de agent de condensare.

Uleiul de vaselină (Oleum Vaselini, Paraffinum liquidum) prezintă o fracție a petrolului obținută după distilarea gazului lampant. Este un lichid uleios incolor, fără miros și gust, insolubil în apă și aproape insolubil în alcool. Se amestecă în toate proporțiile cu eterul, cloroformul și uleiurile vegetale (excepție uleiul de ricin). Se folosește la prepararea unguentelor cu conținut de substanțe medicamentoase insolubile, cu scopul de a le suspenda.

Petrolul de Naftalan (Naphthalanum liquidum raffinatum, Naphtha naphthalani) provine din țițeiul extras în Azerbaidjan. Prezintă o masă densă, de culoare neagră și cu miros specific. Nu se amestecă cu apa, e puțin solubil în alcool, se amestecă în orice raport cu glicerol, uleiuri vegetale și grăsimi. Este folosit în diferite unguente, dar se utilizează și individual la tratarea diferitelor boli dermatologice.

Siliconii prezintă niște polimeri oxigenați ai derivaților organici de siliciu. Sînt miscibili cu vaselina și uleiurile vegetale (excepție uleiul de ricin), se topesc cu vaselină, parafină, cerazină, lanolină anhidră etc. Dizolvă mentolul, camforul, fenilsalicilatul, precum și alte substanțe medicamentoase polare și semipolare. Formează emulsii cu apa, glicerolul și etanolul prin intermediul emulgatorilor obișnuiți.

Siliciul oxid este folosit actualmente în componența excipienților pentru unguente. Particulele acestei pulberi albe amorfe ating în dimensiuni 4—40 nm și au formă sferică. In țară se produce siliciu oxid sub denumirea *oxil (Cxylum)* de diferite calități (200, 300, 380), cunoscut în diferite țări sub denumirile: aerosil, cabosil, manosil etc. Este fiziologic indiferent, posedă calități de absorbție sporite. Asociat cu esilon, s-a obținut un excipient cu componența 84% esilon-5 și 16% oxil, folosit la prepararea unguentului cu neomicină sau neomicină — prednizolon.

Excipienții hidrofili sînt miscibili în diferite proporții cu apa sau se dizolvă în ea, se spală ușor de pe piele și nu lasă urme grase, sînt compatabili cu majoritatea substanțelor medicamentoase și nu rețin resorbția lor. Excipienții hidrofili cu conținut de substanțe tensioactive cedează rapid și integral substanțele medicamentoase incorporate, facilitînd resorbția acestora.

Baza unguentelor o constituie soluțiile apoase și gelurile substanțelor ion-moleculare (glucide, poliglucide, polietilenglicoli, proteine etc.), precum și compozițiile anhidre ale acestor componente cu conținut de tenzide, care formează cu apa emulsii de tipul U/A și emulsii ale componentelor hidrofobe.

Dextranul $(C_6H_{10}O_5)$ n, se obține în urma acțiunii vitale a microorganismelor Leuconostoc mesenteroides și Leuconostoc dextranicus cu masa moleculară 15 000—150 000 și pH=4,5—6,5.

Pentru obținerea hidrogelurilor de consistență elastic-plastică poate fi folosit dextran cu masă moleculară diferită. De exemplu, pentru prepararea unguentului cu conținut de cloramfenicol 1% se

amestecă soluţie de 10% dextran (masa moleculară 7000) cu soluţie 20% kaliu clorid cu conţinut de 1,3% butilenglicol (conservant).

Excipienţii pot fi preparaţi şi prin încălzirea amestecului din 100 ml soluţie 10% dextran (masa moleculară 30 000) cu 70 ml soluţie 20% kaliu clorid. Obişnuit, pentru a mări consistenţa dextranului, se foloseşte aerosolul.

Derivaţii celulozei. În calitate de excipienţi pentru unguente sînt utilizaţi şi esterii celulozei: metilceluloza, natriu carboxilmetilceluloza.

Metilceluloza este o pulbere alb-gălbuie, fără miros şi gust, insolubilă în apă fierbinte; cu apă rece formează gel vîscos care nu este invadat de microorganisme. În funcţie de numărul de radicali de metil incluşi în molecula celulozei, se obţin eteri cu diferite grade de polimerizare (150—700), care corespund masei moleculare în limitele 30 000—140 000. Procedeul optim de preparare a hidrogelului de metilceluloză: cantitatea de metilceluloză se amestecă minuţios cu apă de temperatura 80—90°C, luată în cantitate de aproximativ 25% din masa gelului; după umectarea particulelor se adaugă apă rece sau gheaţă şi se amestecă pînă la obţinerea unei soluţii vîscoase omogene. Hidrogelul rezultat posedă proprietăţi de aglutinare, dispergare şi umectare.

Hidrogelurile de metilceluloză 3% sînt folosite la prepararea unguentelor-suspensii cu sulf, zinc oxid, acid salicilic, xeroform, streptocid, norsulfazol, iar cele de 5—7% — la prepararea unguentelor omogene cu ihtiol, acid boric şi citric, efedrină clorhidrat, etacridină lactat, novocaină, natriu oxibutirat etc.

Natriu carboximetilceluloza prezintă un eter al celulozei şi acidului glicolic, cu gradul de polimerizare în limitele 300—3000 şi masa moleculară 75 000—750 000. Este o substanţă sub formă de fibre albe sau gri, solubilă în apă rece şi fierbinte.

Obişnuit, excipienţii pentru unguente ai metilcelulozei şi natriu carboximetilcelulozei conţin glicerol şi conservanţi (glicerolul reduce tendinţa de uscare, ceea ce este aplicabil uneori atît pentru conservare, cît şi pentru a obţine o toleranţă mai bună).

Polietilenglicolii (PEG), care mai sînt numiţi macrogoli, carbowaxuri, au masă moleculară între 200 şi 700, sînt lichizi, între 700 şi 1000 — semisolizi, iar între 1000 şi 6000 au consistenţă solidă, asemănătoare cu cea a cerii. Datorită solubilităţii în apă, consistenţei variate şi miscibilităţii diferitelor tipuri între ele, polietilenglicolii se pretează la prelucrarea unei game variate de baze lavabile de unguente.

Excipienţii polietilenglicolici nu irită pielea, au capacitate de întindere bună, nu obturează porii şi posedă o higroscopicitate suficientă pentru a menţine umiditatea unguentului, favorizează dispersarea substanţelor medicamentoase.

Activitatea osmotică exagerată a PEG este considerată neajuns, deoarece duce la deshidratarea pielii. PEG sînt incompatibili cu sărurile de argint, mercur, brom, iod, cu fenolul, rezorcina, timolul, inactivează unele antibiotice.

H i d r o g e l u l c u f i t o s t e r i n ă. Fitosterina se obţine prin hidroliza celulozei de pin cu natriu hidroxid la temperatura +160°C. Hidrogelul se formează datorită proprietăţii fitosterinei de a turgescia în apă (poate încorpora cantităţi enorme de apă). Ca excipient, se recomandă gelul cu componenţa: 12—15% fitosterină şi 88—85% apă. Hidrogelul prezintă o masă alb-gălbuie; poate fi utilizat la tratarea unor boli de piele (unguente cu sulf, ihtiol, zinc oxid etc.).

B e n t o n i t a prezintă aluminiu silicat hidratat, cu formula: $Al_2C_3 \cdot 4SiO_2 \cdot H_2O$, constituit din straturi cristaline coloidale de aluminaţi şi silicaţi avînd structura unui montmorilonit în care moleculele sînt legate între ele prin punţi de oxizi sau cationi. Sub acţiunea apei, ea formează un gel cu sarcină negativă, tixotrop, dens, cu pH-8—9.

Proprietatea bentonitei de a forma geluri poate fi mărită prin adăugarea unor mici cantităţi de substanţe alcaline. Excipienţi calitativi se obţin cu 10—15% bentonită şi 10% glicerol. Gelurile sînt stabile, se întind uşor, formează film şi sînt lavabile. Se pretează la prelucrarea unguentelor cu sulf, xeroform, zinc oxid, streptocid.

Bentonitele pot fi folosite şi la obţinerea produselor semifinite, amestecuri de substanţe medicamentoase cu bentonite, în componenţa cărora pot fi incluse de asemenea metilceluloză şi natriu carboxilmetilceluloză. Proprietatea bentonitelor de a se transforma la uscare în pulberi, iar apoi, la adăugarea apei, de a forma din nou o masă plastică e luată în consideraţie la obţinerea concentratelor uscate pentru unguente sub formă de pulberi şi comprimate.

H i d r o g e l u l d e a m i d o n. Se ştie că amidonul este insolubil în apă rece şi solvenţi organici. La încălzire cu apă, granulele de amidon se gonflează (la temperatura caracteristică fiecărui tip de amidon), rezultînd o pastă lipicioasă. Ca exemplu de excipient poate servi glicerogelul de amidon cu componenţa: glicerol 93,0 g, amidon 7,0 g.

H i d r o g e l u l d e c o l a g e n. Colagenul prezintă un biopolimer cu masa moleculară 400 000—500 000, obţinut din ţesuturile conjunctive şi pielea bovinelor. Datorită structurii microcristaline, el posedă proprietatea de a turgescia în apă. În calitate de excipient se utilizează hidrogelul de colagen cu concentraţia 5—10%.

Excipienţii difili conţin, ca regulă, emulgatori, substanţe hidrofobe şi apă purificată. Spre exemplu, la prepararea unguentelor cu kaliu iodid, sulf, se foloseşte aşa-numitul «excipient consistent» avînd următoarea componenţă: vaselină — 60 părţi, apă — 30 părţi, emulgator T-2 — 10 părţi. Vaselina şi emulgatorul T-2 se topesc prin amestecare la baie de apă, apoi se adaugă treptat apa fierbinte (temperatura 90—95°C) şi se amestecă pînă ce temperatura scade la 30°C. Amestecul se ţine la frigider timp de 24 ore, la temperatura 3—5°C.

E x c i p i e n ţ i i c u p e n t o l ş i s o r b i t a n o l e a t (U/A). În calitate de excipienţi au fost propuse în unguentele dermatologice compoziţiile formate din vaselina (47,5%), apă (5%) şi pentol (5%)

sau sorbitan oleat (2,5%). Vaselina se topeşte cu pentol sau sorbitan oleat, la aliajul obţinut se adaugă prin amestecare apă.

Excipienţii absorbanţi prezintă compoziţii anhidre avînd în componenţă vaselină, ulei de vaselină, grăsimi vegetale şi animale, alte substanţe hidrofobe, asociate cu lanolina şi alte tenzide. Amestecul vaselinei cu lanolină anhidră în raportul 9:1 prezintă un amestec tipic, folosit la prepararea unguentelor oftalmice.

Prepararea unguentelor

In procesul preparării unguentelor, pastelor şi linimentelor, o importanţă biofarmaceutică deosebită au următorii factori: metodele de încorporare a substanţelor medicamentoase în excipienţi: gradul de dispersie a substanţelor medicamentoase; alegerea excipienţilor şi substanţelor auxiliare.

Conform indicaţiilor Farmacopeii, substanţele medicamentoase uşor solubile în excipienţi hidrofobi (camfor, mentol, timol etc.) sau hidrofili (efedrină clorhidrat, etilmorfină clorhidrat, cupru citrat etc.) se dizolvă în ele, rezultînd unguente-soluţii.

Substanţele medicamentoase uşor solubile în apă (sărurile alcaloizilor, bazele sintetice cu conţinut de azot, protargolul, colargolul, tanina etc.) se încorporează în unguent sub formă de soluţie. La asocierea soluţiilor apoase cu excipienţi hidrofobi se obţin unguente-emulsii.

Substanţele medicamentoase insolubile atît în excipient, cît şi în apă (dermatol, streptocid insolubil, zinc oxid etc.), precum şi substanţele hidrosolubile prescrise în cantităţi mari se încorporează în excipienţi sub formă de pulberi foarte fine. Rezultă unguente-suspensii, la prepararea cărora importă în mod deosebit selectarea corectă a lichidului auxiliar şi calcularea corectă a cantităţii optime a acestuia.

Prepararea unguentelor-suspensii constă în dispersarea fină a substanţelor medicamentoase solide, folosind efectul «despicării de pană» a lichidelor. Cînd substanţele medicamentoase sînt prescrise în cantităţi de pînă la 5% din masa unguentului, în calitate de substanţe auxiliare se folosesc: pentru excipienţi din grăsimi — uleiuri vegetale, pentru excipienţii din hidrocarburi — ulei de vaselină, pentru cei hidrofil — glicerol, apă, luate în cantităţi egale cu jumătate din masa substanţelor medicamentoase prescrise.

Dacă substanţele medicamentoase sînt prescrise în cantităţi mai mari decît 5% din masa unguentului, se ia excipient topit în cantitate egală cu jumătate din masa substanţelor medicamentoase prescrise.

Substanţele medicamentoase solubile în apă (rezorcina, zincul sulfat) se includ în unguente sub formă de pulberi foarte fine, după mărunţire cu cantităţi mici de ulei vegetal sau vaselină, însă fără dizolvare sau triturare cu apă (excepţie — unguentele oftalmice, în procesul preparării cărora substanţele medicamentoase sus-numite se dizolvă în apă).

Vom menţiona că indicaţiile Farmacopeii trebuie respectate strict atunci cînd concentraţia rezorcinei, zincului sulfat atinge în unguente 5—20% din masa acestora, deoarece sub formă de soluţii concentrate ele distrug ţesuturile. În concentraţii de 1—2% substanţele sus-numite se încorporează în excipient sub formă de soluţie.

Extractele uscate şi moi, înainte de a fi amestecate cu excipientul, trebuie pulverizate cu cantităţi egale de amestec etanol — glicerol — apă 1:3:6, care asigură dizolvarea acestora.

Cercetările efectuate în ultimii ani confirmă că există necesitatea de a revedea metodele tradiţionale de preparare a unguentelor. S-a stabilit că viteza de cedare din unguente a hormonilor, streptocidului, sulfadimezinei, norsulfazolului, sulfacilului natriu creşte atunci cînd dimensiunile particulelor substanţelor medicamentoase au mărimea 2—10 μm, comparativ cu unguentele, în care acestea ating 100—125 μm. În majoritatea cazurilor, în unguentele-suspensii dimensiunile particulelor trebuie să aibă un grad de dispersie avansat, însă, spre exemplu, cantitatea de acid salicilic eliberată din unguent creşte o dată cu mărirea dimensiunilor particulelor acestuia.

Sărurile create din acizi puternici şi baze slabe (novocaină clorhidrat, pilocarpină clorhidrat, efedrină clorhidrat) se eliberează mai bine din unguent fiind introduse sub formă de suspensii în excipienţi graşi decît atunci cînd au fost încorporate sub formă de soluţii apoase în hidrocarburi.

Substanţele medicamentoase formate din acizi slabi şi baze puternice (natriu salicilat, natriu hidrocarbonat, natriu tetraborat) se absorb mai uşor fiind încorporate după tipul suspensiilor în excipienţi hidrocarburi comparativ cu unguentele preparate pe grăsimi, cînd substanţele medicamentoase au fost încorporate după tipul soluţiilor. Aşadar, încorporarea substanţelor medicamentoase în excipient şi selectarea excipientului se fac în fiecare caz particular, dependent de scopul terapeutic al preparatului ce trebuie pregătit.

Dacă reţeta nu indică concentraţia substanţei medicamentoase prescrise sub formă de unguent, ea se prepară de 10% (excepţie — substanţele medicamentoase toxice şi puternic active, concentraţia cărora trebuie să fie indicată numaidecît).

La prepararea unguentelor deosebim următoarele etape (fig. 86): pregătirea excipientului; amestecarea substanţelor medicamentoase cu baza de unguent; ambalarea preparatului finit.

Tehnologia unguentelor omogene pe excipienţi hidrofobi. *Unguentele-aliaje.* La prepararea lor, componentele se amestecă pentru a obţine un produs omogen; ultimele pot avea consistenţă şi punct de topire diferite.

Cînd componentele au aproape aceeaşi consistenţă moale, ele se amestecă de obicei la rece, prin triturare, cea mai simplă operaţie, care trebuie să dureze pînă se ajunge la omogenizarea amestecului. La triturare, produsul se adună de pe peretele mojarluui şi se amestecă bine, ca să se asigure din plin omogenizarea.

Cînd componentele au puncte de topire variate, amestecarea se

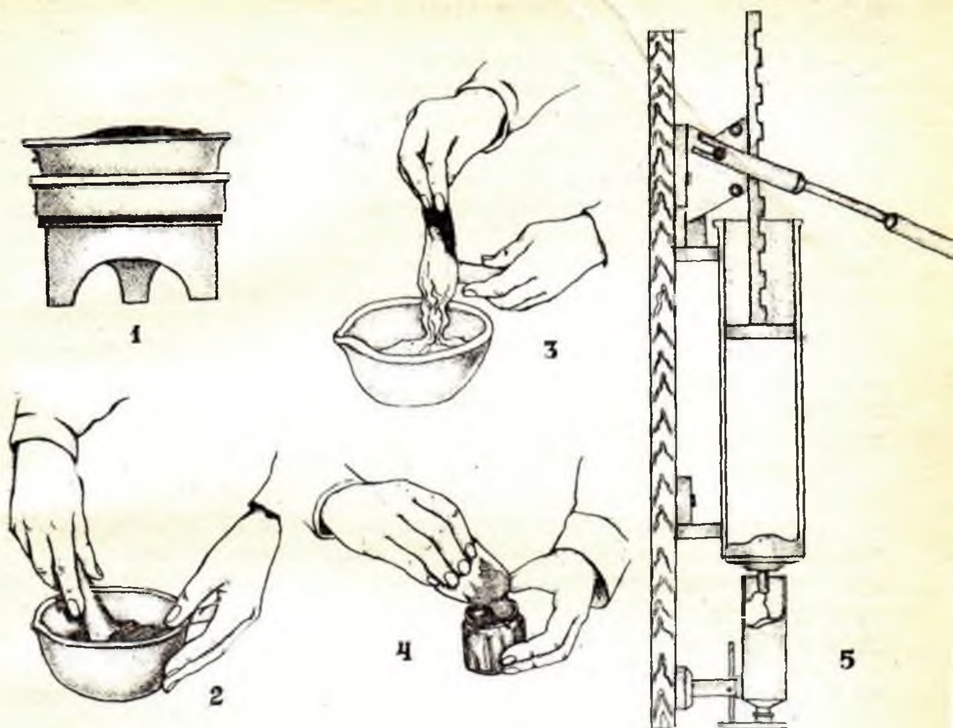


Fig. 86. Etapele procesului de preparare a unguentelor:
1 — pregătirea excipientului; 2—3 — amestecarea substanţelor medicamentoase cu baza de unguent; 4 — ambalarea unguentului în borcănaş; 5 — ambalarea unguentului în tub

realizează la cald, prin topire; frecvent, componentele se pun într-o patentulă de porţelan şi se încălzesc la baie de apă. Excipientul cu punct de topire mai mare (parafina, ceara) se încălzeşte uşor pînă la topire şi fluidificare, apoi treptat, în ordinea descrescîndă a punctelor de topire, se adaugă celelalte componente. Amestecul fluid se aduce la mojar încălzit, se amestecă continuu (fără a încorpora aer!), pînă la răcire. Amestecarea continuă mai are şi scopul de a evita solidificarea componentelor cu punct de topire mai ridicat şi formarea grunjilor.

E x e m p l i c a u s a: **Rp.:** *Cerae 5,0*
Cetacei 10,0
Olei Persicorum 35,0
M.D.S. *Extern, unguent pentru mîini.*

Forma medicamentoasă moale prescrisă e un unguent-aliaj, care conţine componente miscibile cu diverse puncte de topire. Punctul de topire a cerii este 63—65°C, a cetaceului 45—54°C, iar a uleiului de caise lichid corespunde cu temperatura camerei.

Intr-o patentulă de porţelan se introduce ceara, care se topeşte

la baie de apă, apoi se adaugă cetaceul. Amestecul topit se aduce la mojar, se adaugă la el uleiul de caise şi se amestecă pînă la răcire completă. Produsul finit are culoare galbenă-deschisă, e omogen, cu miros caracteristic de ceară. Se livrează în borcane de porţelan, masă plastică sau sticlă de culoare oranj şi se etichetează pentru uz extren, cu menţiunea «A păstra la loc răcoros şi ferit de lumină».

Unguentele-soluţii sînt alcătuite din componente reciproc solubile sau miscibile (soluţii de camfor, anestezină, mentol, timol etc. în grăsimi, precum şi hidrocarburi, aliaje ale acestora cu alţi componenţi). La acest grup de unguente se referă şi soluţiile de novocaină clorhidrat, efedrină clorhidrat, etilmorfină clorhidrat, sulfacil natriu, cupru citrat, în unguente preparate pe excipienţi hidrofili. Uneori substanţa medicamentoasă se dizolvă într-un lichid volatil (cloroforom sau eter), iar soluţia obţinută se amestecă cu excipientul lipofil topit, apoi solventul volatil, care a servit ca intermediu pentru dizolvare, se înlătură prin încălzire şi amestecare.

Prepararea unguentelor-soluţii este indicată pentru substanţele solubile în baza respectivă, în concentraţie terapeutică. La unguentele preparate prin dizolvrea substanţelor active în bază la cald trebuie să se urmărească ca substanţele solide să nu cristalizeze la răcire. Cristalizarea poate avea loc din cauza unei tehnici defectuoase, cum ar fi răcirea rapidă, precum şi datorită concentraţiei exagerate de substanţă activă, sau în perioada de conservare.

La adăugarea substanţelor medicamentoase solubile în excipientul topit se vor evita excesul de căldură şi încălzirea de lungă durată, pentru a nu provoca degradarea substanţelor. Dacă în formulă figurează şi substanţe insolubile, acestea se vor încorpora sub formă de pulbere fin divizată, în unguentul răcit.

Unele substanţe solubile determină reducerea consistenţei bazelor în care se încorporează, dificultatea putînd fi rezolvată prin adaos de ceruri sau parafină, care ridică nivelul punctului de topire.

Exempli causa: **Rp.:** *Camphorae 1,0*
Lanolini anhydrici 1,0
Vaselini 9,0
M. f. unguentum
D. S. *Extern, în tratamentul degerăturii.*

Forma medicamentoasă moale din această reţetă e un unguent-soluţie, care conţine substanţă medicamentoasă cu miros specific, volatilă, solubilă în excipient.

Lanolina anhidră şi vaselina se topesc împreună într-o patentulă de porţelan la baie de apă. Camforul se dizolvă în amestec prin încălzire uşoară şi se amestecă pînă la răcire (trebuie dizolvat la o temperatură care să nu depăşească 40—50°C, de preferinţă într-un vas închis, pentru a împiedica volatilizarea). Pentru a facilita dizolvarea camforului în baza de unguent, se poate recurge la pulverizarea lui cu alcool sau eter.

Preparatul poate fi executat şi la rece, prin dizolvarea camforului în eter: soluţia eterică se triturează apoi cu amestecul de lanolină şi vaselină, pînă la dispariţia mirosului de eter.

Unguentele extractive se obţin prin extragere, la baie de apă, a substanţelor active din produse vegetale sau animale, ultimele aflîndu-se în bază pentru unguent topită sau în ulei vegetal, aplicînd macerarea.

Exempli causa: **Rp.:** *Foliorum Juglandis 15,0*
Olei Helianthi 100,0
Cerae flavae 15,0
M. f. unguentum
D. S. *Extern, în tratamentul exemei.*

Forma medicamentoasă moale de preparat e un unguent extractiv, în care excipienţii au puncte de topire diferite.

Frunzele de nuc conţin multă carotină, substanţa colorantă (iuglon) cu proprietăţi bactericide, vitamine, ulei eteric etc., de aceea ele trebuie macerate timp de 7 zile cu ulei de floarea-soarelui, apoi încălzite timp de 3 ore la baie de apă. La extractul cald, strecurat, se adaugă ceară topită; unguentul se amestecă pînă la răcire.

Unguentele-suspensii se prepară prin triturarea minuţioasă a substanţelor medicamentoase în bază de unguent, de aceea se mai numesc triturate (lat. *trituratio-triturare, dispergare).*

Gradul de dispersie al fazei solide trebuie să fie în aceste unguente cît mai mare, deoarece, proporţional cu el, creşte suprafaţa substanţelor medicamentoase şi, prin urmare, biodisponibilitatea şi efectul lor terapeutic (dimensiunea particulelor nu trebuie să depăşească 50 μm).

Metodele de preparare a unguentelor-suspensii depind de cantitatea şi proprietăţile substanţelor medicamentoase lichide, precum şi de cele ale excipientului. Aceasta se referă la unguentele în componenţa cărora se prescriu substanţe medicamentoase insolubile în grăsimi şi în cantităţi neînsemnate de apă (mercur oxid, zinc oxid, furacilină, xeroform, sulf, acid salicilic, talc, sulfanilamide etc.).

Rezorcina, zincul sulfat şi mercurul diclorid de asemenea se introduc în unguente, după tipul suspensiilor, sub formă de pulberi dispersate, deoarece la încorporare sub formă de soluţii irită epidermul sau pot duce la necrotizarea ţesuturilor.

Acidul boric, natriul tetraborat necesită la dizolvare o cantitate mare de apă, de aceea se introduc în unguente ca suspensiile:

Exempli causa: **Rp.:** *Furacilini 0,1*
Lanolini 20,0
Vaselini 30,0
M. f. unguentum
D. S. *Extern, unguent antiseptic.*

Forma medicamentoasă moale prescrisă prezintă un unguent-suspensie, cu conţinut de furacilină, substanţă puternic activă, colorant. În calitate de excipient se foloseşte aliajul lanolină — vaselină. Prescripţia este magistrală.

Furacilina se triturează la mojar cu 3—5 picături de apă fierbîndă, pînă la evaporarea apei. Operaţia tehnologică de micronizare se repetă de cîteva ori, apoi se adaugă aliajul lanolină—vaselină.

Exempli causa: Rp.: *Streptocidi 0,5*
Vaselini 20,0
M. f. unguentum
D. S. *Extern, pentru tratarea arsurilor.*

Forma medicamentoasă moale prescrisă e un unguent-suspensie, în componenţa căruia este inclusă o substanţă puternic activă (streptocidă), în cantitate ce nu depăşeşte 5%.

Streptocida se triturează bine cu cîteva picături de ulei de vaselină, se adaugă în două-trei reprize vaselina.

Prepararea unguentelor pe excipienţi de emulsionare.

Exempli causa: Rp.: *Mentholi 1,0*
Acidi salicylici 2,0
Acidi borici 5,0
Sulfuris praecipitati 10,0
Dimexidi 30,0
Lanolini anhydrici
Unguenti Flucinari aa 30,0
M. f. unguentum
D. S. *Extern, unguent dermatologic.*

Forma medicamentoasă moale prescrisă este un unguent polifazic preparat pe excipient de emulsionare cu conţinut de mentol, acizi salicilic şi boric, solubili în dimexid (unguent-emulsie), sulf precipitat, insolubil în dimexid şi excipient (unguent-suspensie).

Pentru a emulsiona soluţia de dimexid şi a obţine un unguent stabil, o parte din lanolină anhidră (5,0 g) se substituie cu emulgator T-2 (5,0 g).

Mentolul, acizii salicilic şi boric se dizolvă în dimexid, amestecul se încălzeşte. La major, se dispersează sulful, se adaugă parţial soluţia substanţelor medicamentoase în dimexid.

La baie de apă, în patentulă de porţelan, se topesc 5,0 g emulgator T-2 şi 25,0 g lanolină anhidră, aliajul obţinut se trece în mojar. Soluţia de substanţe medicamentoase se emulsionează, apoi se adaugă la ea, în porţiuni mici, unguentul cu flucinar, amestecînd pînă ce rezultă o masă omogenă.

Substanţele medicamentoase se prescriu în unguentele-suspensii în cantitate de la 5 pînă la 25%.

Exempli causa: Rp.: *Acidi salicylici 0,3*
Magnesii oxydi 0,5
Vaselini 10,0
M. f. unguentum.
D. S. *Extern, unguent pentru mîini.*

Forma medicamentoasă moale ce trebuie preparată e un unguent-suspensie, în care cantitatea substanţelor medicamentoase depăşeşte 5%. Substanţele medicamentoase prescrise (cantitatea lor depăşeşte

7% din masa totală a unguentului) sînt insolubile în apă și excipient, de aceea se introduc după tipul suspensiilor.

In mojarul încălzit, la baie de apă cu temperatura 50—60°C, se introduce acidul salicilic și magneziul oxid, triturîndu-le în prezența a 0,4—0,5 g vaselină. Triturarea fazei solide durează pînă la obținerea unei paste fine omogene, apoi, în cîteva reprize, se aduce la mojar restul de vaselină. Unguentul se mestecă periodic înlăturîndu-l cu spatula de pe pereții mojarului și pistil, pînă la obținerea unei mase omogene galbene-deschise, cu miros slab de vaselină.

Exempli causa: Rp.: *Zinci oxydi*
Gelatinae aa 5,0
Glyceroli 20,0
Aquae purificatae 20,0
M. D. S. *Extern, de aplicat pe piele în stare caldă.*

Forma medicamentoasă prescrisă prezintă un unguent-suspensie preparat pe excipient hidrofil (gelatină — glicerol), care formează ulterior un gel.

Gelatina mărunțită se introduce în patentulă de porțelan și se lasă în contact cu apa timp de 30—45 min, pentru turgesciere. Se cîntăresc 10,0 g glicerol care se adaugă la gelatina turgesciată, încălzind pînă la dizolvare completă. Dacă este necesar, se adaugă apă pînă la masa 35,0 g.

In mojar încălzit se dispergă 5,0 g de zinc oxid cu 10,0 g glicerol, la amestec se adaugă soluția de gelatină (rezultă un gel alb elastic). Amestecul încălzit se trece în borcanul pentru livrare și se etichetează pentru uz extern, cu mențiunile: «A păstra la rece», «A încălzi înainte de aplicare».

Exempli causa: Rp.: *Ichthyoli 3,0*
Bentoniti 2,0
Aquae purificatae ad 30,0
M. f. unguentum
D. S. *Extern, unguent antiseptic.*

In rețetă e prescris un unguent preparat pe excipient hidrofil. Pentru a-l pregăti, se amestecă mai întîi minuțios ihtiolul cu bentonita. Se adaugă apoi apă purificată: amestecul turgesciază, rezultînd un unguent cu consistența necesară. Preparatul finit se ambalează și se etichetează pentru uz extern.

Pastele prezintă unguente-suspensii, cu conținut de 25—75% fază solidă dispersată într-un excipient gras sau hidrofil. In ele se prescriu diferite substanțe ca, de exemplu, zinc oxid, amidon, calciu carbonat, talc, acid salicilic etc. Ca excipienți se folosesc amestecuri de produse lipofile (ceară, lanolină, vaselină, ulei de parafină etc.) sau hidrofile (glicerogel de amidon, gelatină, hidrogel de metilceluloză etc.).

Substanțele medicamentoase încorporate în paste posedă penetrație redusă comparativ cu cele preparate sub formă de unguente. Se folosesc aceste forme mai ales în tratamentul leziunilor acute,

cu tendință de formare a crustelor sau veziculațiilor, precum și atunci cînd sînt contraindicate unguentele anhidre.

Modul de preparare a pastelor e similar cu pregătirea unguentelor-suspensii. Pentru a obține forme medicamentoase uniforme, avînd în vedere conținutul sporit de substanțe medicamentoase în faza solidă, aceasta trebuie încorporată sub formă de pulbere foarte fină, la mojar încălzit cu masa topită.

Exempli causa: Rp.: *Acidi salicylici 2,0*
Zinci oxydi
Amyli
Vaselini aa 25,0
M. f. pastae
D. S. *Extern, la tratarea bolilor de piele.*

Forma medicamentoasă moale prescrisă e o pastă cu conținut de substanțe medicamentoase insolubile în excipient și prescrise în cantitate ce depășește 25%.

Acidul salicilic pulverizat se amestecă cu zinc oxid, se trece totul prin sită. Peste amestecul de pulberi, adus la mojar încălzit, se adaugă treptat o parte din vaselina topită, amidonul, apoi restul de vaselină topită, triturînd pînă la omogenizare. Preparatul finit se ambalează respectiv și se etichetează pentru uz extern. La prepararea lui se va evita folosirea spatulelor de metal.

Unguentele-emulsii. Substanțele medicamentoase ușor solubile în apă și insolubile în grăsimi se dizolvă într-o cantitate minimă de apă purificată, alcool etilic sau glicerol și se dispersează în baza de unguent, în funcție de scopul terapeutic urmărit, sub formă de emulsie A/U sau U/A. Ele se încorporează respectînd regulile de preparare a emulsiilor: se obțin separat cele două faze distincte, care se amestecă la o temperatură cuprinsă între 50 și 70°C. De regulă, substanțele medicamentoase se includ în amestec în faza cînd sînt solubile.

Cînd cantitatea de lichid (tincturi sau extracte fluide) este prea mare și poate rezulta un unguent moale, se recurge la concentrarea acestuia prin încălzire la o temperatură care ar evita degradarea principiilor active.

Unguentele-emulsii de tipul A/U se prepară de obicei cu lanolină anhidră, care se ia în cantitate egală cu volumul soluției apoase rezultate. Cantitatea de solvent folosită la dizolvare se scade din masa excipientului, indicînd acest lucru în rețetă.

După tipul emulsiilor, în componența unguentelor se introduc kaliul iodid, argintul nitrat, novocaina clorhidrat, tanina, protargolul, colargolul, etacridina lactat, extractele etc. Ultimele se dizolvă în amestec (alcool 1,0 g, glicerol 3,0 g, apă 6,0 g) și se emulsionează în bază de unguent.

În unguentele-emulsii substanțele active exercită acțiunea terapeutică mai rapid comparativ cu cele din unguentele-suspensii.

Exempli causa: Rp.: *Extracti Belladonnae 0,2*
Lanolini anhydrici 5,0

Vaselini 5,0
M. f. unguentum
D. S. *Extern, în tratamentul bolilor de piele.*

Forma medicamentoasă moale ce trebuie preparată e un unguent-emulsie cu conținut de extract de mătrăgună (substanță puternic activă).

Exractul de mătrăgună uscat (1:2; 0,4 g) se dizolvă în amestecul de alcool — glicerol — apă, la care se adaugă treptat baza de unguent obținută prin topirea lanolinei și vaselinei la baie de apă.

Exempli causa: **Rp.:** *Protargoli 1,0*
Glyceroli 1,0
Aquae purificatae 1,5
Lanolini 3,0
Vaselini ad 10,0
M. f. unguentum
D. S. *Extern, ca antiseptic în dermatologie.*

Forma medicamentoasă moale prescrisă prezintă un unguent-emulsie cu conținut de substanță coloidală și lanolină în calitate de emulgator.

Protargolul se triturează la mojar cu glicerol și apă purificată, după dizolvare se emulsionează cu lanolina anhidră, apoi se amestecă cu vaselina sau aliajul lanolină — vaselină.

Unguentele polifazice prezintă sisteme complexe din mai multe faze: soluții-suspensii, suspensii-emulsii etc.

Exempli causa: **Rp.:** *Extracti Belladonnae 0,4*
Anaesthesini 2,0
Novocaini 1,0
Mentholi 0,5
Xeroformii 0,6
Furacilini 0,1
Vaselini 20,0
Lanolini 5,0
M. f. unguentum
D. S. *Extern, pentru aplicare pe piele.*

Forma medicamentoasă moale prescrisă e un unguent polifazic, cu conținut de substanțe puternic active (anestezină, furacilină, novocaină, extractul de mătrăgună).

Anestezina și mentolul se introduc în unguent după tipul soluției, furacilina și xeroformul — după tipul suspensiei, novocaina și extractul de mătrăgună — după tipul emulsiei. Anestezina și mentolul se dizolvă în vaselină topită. Se triturează la mojar furacilina și xeroformul cu o parte din amestecul topit. Novocaina și extractul de mătrăgună se dizolvă în cantitatea de apă calculată (1,5 ml) și se emulsionează cu 3,5 g lanolină anhidră. Amestecurile se unesc și se omogenizează. Preparatul finit se ambalează respectiv și se etichetează pentru uz extern.

Controlul calității unguentelor

Unguentele prezintă compoziții complexe, de aceea controlul calității lor presupune efectuarea unor probe numeroase, dintre care cele mai importante sînt verificarea omogenității, determinarea pH-ului, examenele reologice etc.

Omogenitatea unguentelor se determină luînd 4 probe de unguent cu masa 0,02—0,03 g, care se aplică pe lame apăsînd cu altă placă pînă la obținerea petelor cu diametrul 2 cm. Calitatea e considerată bună dacă la examinarea cu ochiul liber a petelor formate, la distanța 30 cm, în 3 din 4 probe nu se observă particule vizibile; în caz contrar determinarea omogenității se repetă în 8 probe (respectiv, se admite prezența particulelor vizibile în 2 probe).

Determinarea dimensiunilor particulelor fazei dispersate este necesară în verificarea unguentelor-suspensii. Pentru a măsura mărimea particulelor fazei dispersate și frecvenței lor în fază continuă se aplică diferite metode, dintre care cea mai des folosită este cea microscopică (diametrul particulelor și numărul lor se citesc la microscop cu micrometru ocular).

Determinarea pH-ului este deosebit de importantă, pentru a aprecia dacă unguentul va irita sau nu țesuturile. Se determină pH-ul prin metode colorimetrice obișnuite sau potențiometrice: în soluție apoasă se vede, după agitare prealabilă cu unguentul rece, dacă ultimul este hidrofil și cald sau dacă conține excipienți grași.

Probele reologice sînt necesare dat fiind că majoritatea excipienților utilizați la prepararea unguentelor, datorită fenomenului numit tixotropie, își pot modifica consistența în urma preparării, precum și în timpul conservării, sau la aplicare. Numeroase cercetări în domeniul determinării consistenței relevă că pentru aprecierea ei sînt necesare și suficiente tipuri de probe diverse: viscozitate, penetrație etc.

Determinarea viscozității unguentelor e proba cea mai apropiată de noțiunea de consistență. Unguentele nu se supun legii lui Newton, respectiv și viscozitatea lor se modifică nu numai depedent de temperatură, ci și de forța de forfecare aplicată, motiv pentru care viscozitatea mai este numită cvaziviscozitate aparentă (ea crește sau scade depedent de variația tensiunii aplicate, determinînd diferite tipuri de curgere).

Viscozitatea unguentelor poate fi determinată și cu aplicarea viscozimetrelor *Rheotest* (fig. 87).

Determinarea penetrației e una dintre metodele penetrometrice ce stabilesc gradul de consistență a unui produs după profunzimea penetrației în masa sa a unui corp cu masă și formă determinate. Cea mai elementară metodă e următoarea: de la o înălțime fixă se lasă să cadă liber pe suprafața unguentului o baghetă de sticlă gradată cu masă și dimensiuni determinate, apoi se notează lungimea porțiunii de penetrație în masa produsului.

Dintre aparatele folosite la determinarea penetrabilității, cel mai cunoscut este penetrometrul dotat cu penetrator conic de oțel cu

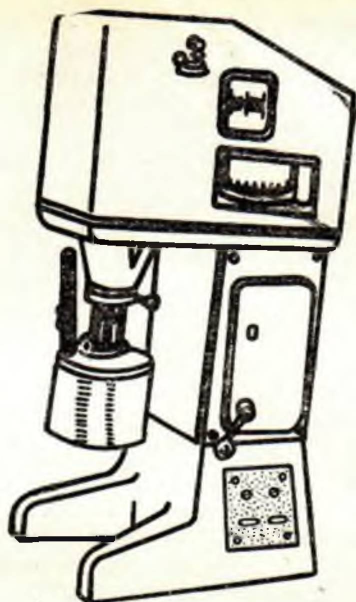


Fig. 87. Aparat Rheotest cu dispozitiv de măsură cu cilindri

masa 136,0 g şi unghiul 65° (fig. 88). Gradul de penetraţie, după o cădere liberă timp de 5 s a conului, se citeşte pe un cadran în zecimi de milimetri afundare. Acest aparat este indicat mai ales pentru produsele cu consistenţă mare, deoarece nu pot sesiza diferenţele de consistenţă mici.

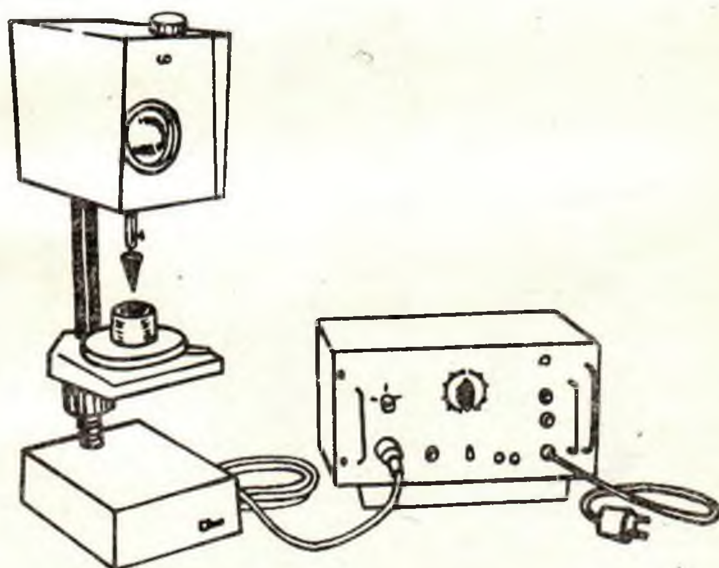


Fig. 88. Penetrometru automat tip *AP-4 2*

Ambalarea, conservarea şi perfecţionarea unguentelor

Unguentele preparate în farmacie se livrează în borcane de sticlă, porţelan, bachelită sau alte materiale plastice, de formă cilindrică cu deschidere largă (pentru a favoriza prelevarea), precum şi în tuburi de metal flexibil (fig. 89). Borcanele se închid cu capac, izolat cu celofan sau hîrtie pergaminată.

La introducerea unguentului în borcane sau tuburi nu trebuie să rămînă în masa lui goluri de aer, întrucît ele pot provoca alterarea preparatului medicamentos. La ambalarea unguentelor fotosensibile nu se recomandă folosirea borcanelor din sticlă străvezie, acordîndu-se preferinţă celor de culoare brună, dat fiind că agenţii atmosferici nu pot acţiona în acest caz componentele unguentului care oxidează rapid la lumină.

Pe parcursul perioadei de conservare, în unguente pot surveni alterări, de aceea Farmacopeea prevede păstrarea lor în recipiente ermetic închise, la loc ferit de lumină, cu temperatură joasă, precum şi adăugarea în aceste forme medicamentoase a stabilizanţilor sau conservanţilor, pentru a evita descompunerea.

Unguentele, ca şi alte forme medicamentoase, pot fi perfecţionate prin aplicarea pe larg a produselor semifinite, folosirea excipienţilor noi, precum şi a materialelor de ambalat ce favorizează conservarea. Un rol important în acest domeniu revine procedeelor tehnologice progresive, precum şi aplicării aparatajului de preparare modern (fig. 90).

Altă metodă de ameliorare a calităţii unguentelor este obţinerea concentratelor uscate folosind excipienţi pulverulenţi ce turgesciază

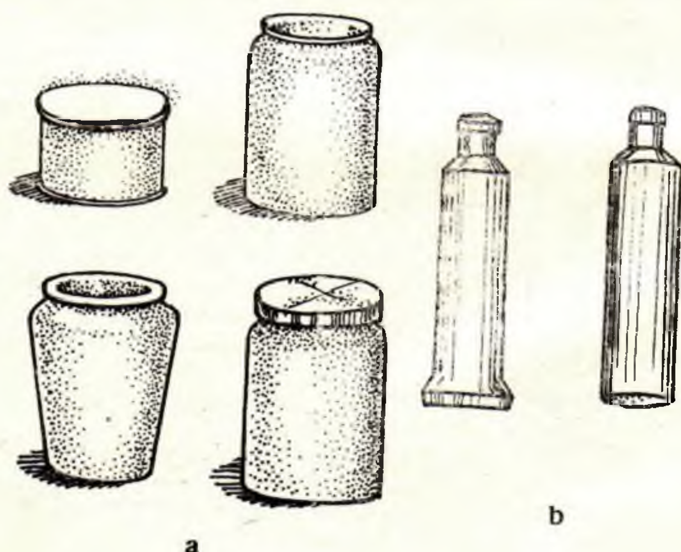


Fig. 89. Ambalaje pentru unguente:
a — borcănaşe; b — tuburi

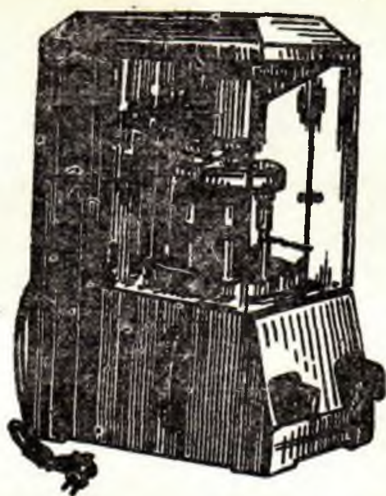


Fig. 90. Aparat de preparare a unguentelor model *UPM-1*

uşor în apă (metilceluloză, bentonite, pulbere de nalbă mare, fitosterină, colagen etc.) sau conţin substanţe medicamentoase din care pot fi obţinute comprimate: prin dizolvarea ultimelor în apă purificată, la amestecare rezultă unguente de orice condiţii.

Se prevede perfecţionarea în perspectivă a tehnologiei creioanelor medicale cu componenţă de novocaină, acid salicilic, dermatol, sulf, xeroform.

Stabilitatea microbiană a unguentelor poate fi mărită prin adăugarea la ele a acidului sorbic 0,2%, alcoolului benzilic 0,9%, amestecului nipagin — nipazol (1:3) 0,2%.

Adaosul unor cantităţi stabilite de etanol, dimexid, cloroform, glicerol, dimetilformamid sporeşte vădit resorbţia substanţelor medicamentoase din unguent.

Acţiunea penetrantă a preparatelor hormonale, streptocidei, heparinei, nitroglicerinei şi altor substanţe se fortifică la adăugarea dimetilsulfoxidului în concentraţii pînă la 50% în unguentele dermatologice şi pînă la 10% în cele aplicate pe mucoase.

SUPOZITOARE (SUPPOSITORIA)

Supozitoarele prezintă o formă medicamentoasă solidă la temperatura camerei, fuzibilă sau solubilă la temperatura corpului şi sînt utilizate extern în cavităţile naturale ale organismului, pe cale rectală, vaginală, uretrală, auriculară.

Termenul supozitor derivă de la latinul *sub-ponere (supponere)*— a aşeza sub, a substitui. Probabil, dat fiind ca multă vreme la prepararea supozitoarelor a fost folosit ca materie primă săpunul.

Ca formă medicamentoasă, supozitoarele sînt cunoscute deja în antichitate: tabelele medicale asiriene (a. 2600 î. e. n.) menţionea-

ză forme medicamentoase similare cu cele ce se produc şi astăzi, papirusul Ebers (a. 1600 î. e. n.) şi Dioscoride descriau formule după care se elaborau forme medicamentoase cu acţiune terapeutică.

Pînă în sec. XVI toate tratatele de medicină şi farmacie indică multiple formule de supozitoare avînd ca excipiente mierea, săpunul, untul, ceara, axungia, seul. Farmacopeea Franceză (1882), spre exemplu, prevedea ca excipient pentru supozitoare mierea fiartă, care după răcire capătă consistenţă solidă, pe la începutul sec. XVIII se foloseşte ca excipient untul de cacao (Homberg), iar savantul francez Baume, în 1766, a inventat şi a descris un tipar de turnat untul de cacao topit. Actualmente, supozitoarele constituie circa 5% din receptura extemporală a farmaciilor.

Administrarea substanţelor medicamentoase pe cale rectală se impune atunci cînd acestea nu pot fi folosite pe cale bucală din cauza gustului neplăcut, existenţei unor boli de stomac, intoleranţei organismului faţă de unele preparate (ideosincrasie, greţuri, vomismente etc.), precum şi pentru a ocoli influenţa acţiunii ficatului şi a lichidelor gastrointestinale, care pot provoca descompuneri şi inactivări, datorită pH-ului mediului, fermentaţiilor etc. Pentru a evita bariera hepatică, spre exemplu, resorbţia este dirijată astfel încît să aibă loc numai prin venele hemoroidale inferioare şi medii şi ca substanţele medicamentoase să treacă în circuitul sanguin prin vena cavă.

S-a stabilit că din supozitoare se resorb bine substanţe medicamentoase ce aparţin la diferite grupe farmacologice (analgezice, sedative, antireumatice, vasodilatatoare etc.). Viteza de absorbţie a majorităţii substanţelor medicamentoase administrate rectal depăşeşte esenţial viteza de absorbţie a preparatelor inoculate subcutan sau intramuscular. Uneori, resorbţia substanţelor medicamentoase pe cale bucală este şi ea mai lentă comparativ cu calea rectală.

Distingem supozitoare rectale (*suppozitoria rectalia*), vaginale, sau globule (*suppozitoria vaginalia*), uretrale, sau bujiuri (*Bacilli*), care se deosebesc prin formă şi dimensiune (fig. 91). Supozitoarele au: diametrul bazei cuprins între 10—15 mm şi înălţimea 20—40 mm; formă cilindrică terminată cu con sau formă de calotă sferică ori torpilă; masa între 1,5 şi 4,0 g. Dacă medicul nu specifică masa supozitorului rectal, ea trebuie să fie egală cu 3,0 g. Masa supozitorului pentru copii trebuie indicată în reţetă neapărat.

Supozitoarele conice se introduc în rect mai dificil comparativ cu cele cilindrice, dat fiind că presiunea muşchilor rectului creşte pe tot parcursul introducerii lui, rămînînd constantă în cazul supozitoarelor cilindrice. În cazul supozitoarelor cu formă de torpilă, pe baza consideraţiilor anatomice asupra canalului rectal, este suficient să se introducă în rect partea îngroşată a supozitorului, ca apoi însăşi presiunea muşchilor să provoace înaintarea în interiorul rectului, fără grijă că supozitorul poate fi expulzat.

Formele de supozitoare vaginale pot fi sferice sau plate cu capăt sferic. Forma de ovul este mai raţională comparativ cu cea de globul, întrucît se pretează mai uşor la introducere în vagin. Masa for-

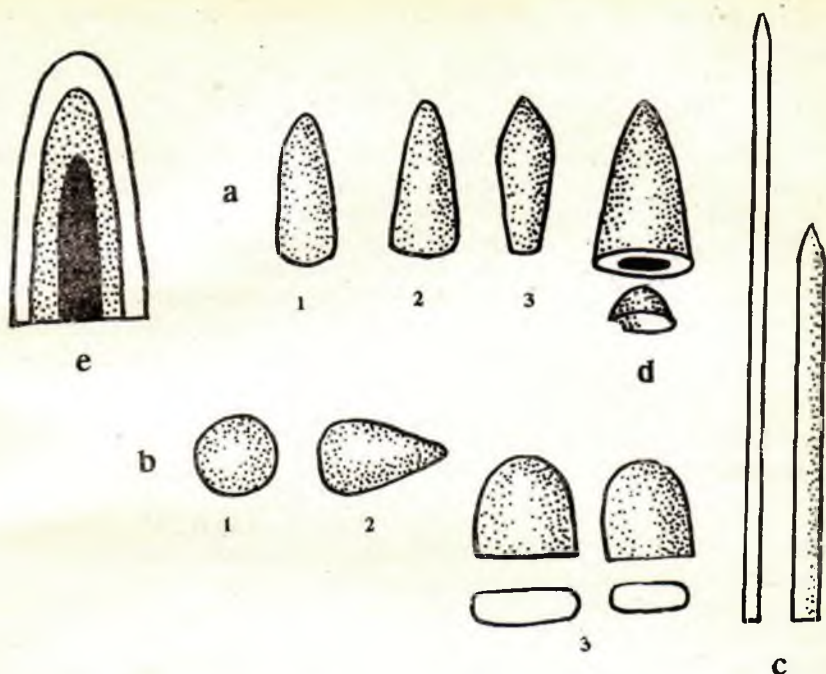


Fig. 91. Forme de supozitoare:
a — rectale (*1* — formă de cilindru; *2* — formă de con; *3* — formă de calotă sferică); *b* — vaginale (*1* — formă sferică; *2* — formă ovoidă; *3* — pesariu); *c* — bujiuri; *d* — supozitoare cave cu căpăcel; *e* — supozitoare obținute prin «inclavare»

melor vaginale trebuie să se afle în limitele 2,0—6,0 g. Dacă medicul nu indică masa supozitoarelor vaginale, ele se prepară cu masa de cel puțin 4,0 g.

Bujiurile au formă cilindrică. Dimensiunile lor trebuie să fie specificate pe rețetă.

Masa excipientului pentru supozitoarele indicate în rețetă nu trebuie să fie micșorată fără aprobarea medicului, deoarece va crește inevitabil concentrația substanțelor medicamentoase din supozitoare, ceea ce duce la iritarea țesuturilor sau la expulzarea supozitorului din organism.

Supozitoarele rectale, globulele și bujiurile se aseamănă prin:

compoziție (au la bază aceiași excipienți și aproximativ aceleași substanțe medicamentoase terapeutic active);

modurile de preparare și de dispersare a substanțelor medicamentoase;

proprietatea de a se topi la temperatura corpului, trecînd, mai mult sau mai puțin brusc, de la starea solidă la cea lichidă, sau de a se dizolva în umorile organismului, la locul de administrare;

acțiunea locală în tratamentul maladiilor rectului, vaginului, uretrei, precum și sistematică.

Există două metode de prescriere în rețete a supozitoarelor și a globulelor:

substanțele medicamentoase și excipientul se prescriu în doză calculată pentru un singur supozitor sau globulă, indicîndu-se numărul care trebuie preparat;

substanțele medicamentoase și excipientul se prescriu în doza calculată pentru masa întreagă, indicîndu-se cîte supozitoare sau globule trebuie preparate din această masă.

Exempli causa **Rp.**: *Platyphyllini hydrotartratis 0,003*
Novocaini 0,15
Extr. Belladonnae 0,015
Papaverini hydrochloridi 0,02
Butyri Cacao 1,5
M. f. suppositorum rectale.
D. t. d. N 10
S. *Extern, seara cîte un supozitor.*

Exempli causa: **Rp.**: *Platyphyllini hydrotartratis 0,03*
Novocaini 1,5
Extr. Belladonnae 0,15
Papaverini hydrochloridi 0,2
Butyri Cacao 15,0
M. f. suppositoria rectalia N 10
D. S. *Extern, seara cîte un supozitor.*

Metoda a doua de prescriere se folosește mai rar decît prima.

Bujiurile se prescriu în rețete asemănător supozitoarelor rectale, cu deosebirea că se specifică cantitatea excipientului și dimensiunile bujiurilor de preparat.

Exempli causa: **Rp.**: *Furacilini 0,003*
Olei Cacao q. s.
U. f. bacillus longitudinae 3 cm et diametro 0,5 mm
S. *Extern, un bujiu de 2 ori/zi.*

Excipienți pentru supozitoare

Supozitoarele și formele medicamentoase din același grup conțin substanțe medicamentoase și baze de supozitoare sau excipienți. Ultimii trebuie să fie: indiferenți chimic și farmacologic; compatibili cu substanțele medicamentoase; stabili (grad mic de activitate, cifra de iod scăzută); ainfluenți la agenții atmosferici (să nu rîncezească); cu temperatura dintre punctul de topire și cel de solidificare cît mai mică, iar în cazul excipienților hidrosolubili să se dizolve sau să se disperseze repede la locul de administrare; cu adeziune mică față de formele metalice și de masă plastică; cu capacitate de a încorpora apa: resorbanți adecvați de substanțe active dependent de efectul terapeutic scontat; conservanți buni.

Excipienții sînt selectați dependent de proprietățile substanțelor medicamentoase, solubilitatea lor în apă sau grăsimi, gradul de polaritate, acțiunea și scopul terapeutic, miscibilitatea cu substanțele

medicamentoase, posibilitatea de a asigura dispersarea tuturor componentelor. Ei pot fi grupaţi în funcţie de origine (naturali, semisintetici, sintetici) şi polaritate (nepolari, polari).

Excipienţi nepolari. Ca baze pentru prepararea supozitoarelor sînt folosite grăsimi naturale, precum şi derivaţi ai acestora, modificaţi prin sinteză parţială, unele produse sintetice.

Untul de cacao *(Butyrum Cacao, Oleum Cacao)* este o grăsime de origine vegetală, obţinută prin presarea la cald a seminţelor decorticate şi prăjite de Theobroma Cacao. Din punct de vedere chimic, prezintă un amestec de gliceride ale acizilor oleic (39%), palmitic (24%), stearic (35%), linoleic şi 2% de alţi acizi, avînd masă omogenă solidă, de culoare gălbuie, cu miros aromatic slab de cacao şi gust plăcut. Posedă densitate între 0,940 şi 0,970, indicii: de aciditate — cel mult 2,25, de iod — 32—38, de saponificare — 188—200. La temperatura 25°C el se înmoaie, la 32—35°C — se topeşte; trecerea din stare solidă în lichidă la încălzire este aproape bruscă — proprietate ce n-a putut fi realizată pînă azi la nici unul din substituenţi.

Untul de cacao îşi păstrează starea lichidă pînă la temperatura 22—25°C, particularitatea aceasta prezentînd dificultăţi la prepararea supozitoarelor prin topire şi turnare. Excipientul examinat, cînd este încălzit peste temperatura critică 37°C (numită de tranziţie sau Caldwell), suferă modificări în structura internă cristalină, rezultînd forme izomere α, β, β_1 şi γ, cu puncte de topire şi solidificare diferite (α — 24°C, β — 34—35°C, β_1 — 28—31°C, γ — 18°C).

Untul de cacao conţine cantităţi mici de esteri ai acizilor graşi nesaturaţi, datorită cărora rîncezeşte mai greu comparativ cu alţi excipienţi. El posedă consistenţă solidă la temperatura camerei şi se topeşte uşor producînd amestecuri plastice, poate fi uşor modelat, se pretează la prelucrarea supozitoarelor manual, prin presare sau topire şi turnare în tipare. Acest excipient nu emulsionează apa şi nu este emulsionat de lichidele din organism. După ce se topeşte, el înconjoară faza dispersată, o separă de lichidele organismului şi împiedică resorbţia, de aceea supozitoarele cu unt de cacao pot fi expulzate înainte de a elibera substanţa medicamentoasă. Capacitatea de emulsionare însă poate fi ameliorată prin adăugarea agenţilor emulsivi.

Dacă e păstrat la aer, untul de cacao devine albicios. Mărunţit, se conservă mai greu decît în bloc, deci e de dorit să fie mărunţit nemijlocit înainte de folosire ca excipient la prepararea supozitoarelor.

Untul de cacao este compatibil cu multe substanţe medicamentoase, care pot fi încorporate în excipient dependent de proprietăţile lor fizico-chimice. Substanţele insolubile, în funcţie de cantităţi, pot modifica punctul de topire al untului de cacao, iar cantităţile exagerate de substanţă solidă insolubilă duc la schimbări în consistenţa şi rezistenţa mecanică a supozitoarelor, făcîndu-le fărîmicioase.

Lichidele insolubile sau nemiscibile (apă, soluţii apoase, uneori glicerol, alcool) modifică plasticitatea untului de caco, masa lui

devenind fărîmicioasă, sau duc la separarea lor din sistemul dispers. Inconvenientele se înlătură prin adăugarea unor cantităţi mici de emulgator de tipul A/U (lanolină*, colesterol) sau a uleiului de ricin.

Punctul de topire şi de solidificare a untului de cacao scade la asocierea cu alte grăsimi, unele substanţe liposolubile (camfor 8—10%, fenol 3—4%, cloralhidrat 8—10%, mentol 10—15%, anestezină 0,5—1%), ceară, cetaceu etc. Conţinutul de 3% ceară duce la un eutectic cu punctul de topire sub 30°C, iar de 5% face ca acesta să crească peste 37°C. Practic, ceara se foloseşte în proporţia 3—6%, cetaceul 20—28%.

Asocierea untului de cacao cu uleiuri vegetale (excepţie — uleiul de ricin) nu este recomandabilă, deoarece grăsimile enumerate rîncezesc uşor, excipientul devenind iritant.

Uleiul de cinamom (Oleum Cinamomi pedunculati) se extrage din fructele coapte şi decorticate de cinamom, cultivat în subtropice. Prezintă o masă de culoare alb-gălbuie, are consistenţa solidă şi miros aromatic; punctul de topire 34—35°C. Este farmacologic inert.

Grăsimile hidrogenate prezintă cel mai cu perspectivă grup de substanţe din care pot fi obţinuţi excipienţi pentru supozitoare. Aceştia pot fi folosiţi atît separat, cît şi în amestec.

Butirolul (Butyrolum) este un amestec de grăsimi hidrogenate şi parafină. În componenţa aliajului, folosit la prepararea supozitoarelor prin topire şi turnare în tipare, se introduc 30% unt de cacao.

Uleiul de coriandru (Oleum Coriandri) folosit în farmaceutică e un component solid al uleiului de coriandru, cu punctul de topire 30—31°C. După consistenţă şi plasticitate e analog untului de cacao.

Grăsimile hidrogenate cu adaos de tenzide prezintă unul dintre cele mai cu perspectivă grupuri de excipienţi pentru supozitoare. Au fost propuse spre utilizare uleiuri hidrogenate de bumbac, arahide, floarea-soarelui etc. Aliajele uleiului hidrogenat de bumbac cu conţinut de 4, 5 sau 10% emulgator *T-2 (UHB-4T, UHB-5T şi UHB-10T)* sînt similare după proprietăţile mecanice structurale cu untul de cacao şi încorporează uşor cantităţi însemnate de soluţii. Viteza de resorbţie a substanţelor medicamentoase încorporate în aceste excipiente o depăşeşte pe a untului de cacao, cedarea lor fiind integrală.

Uleiul hidrogenat de bumbac UHB-5T e un produs solid de culoare albă-gălbuie. Punctul de topire 36,6—37°C, de solidificare — 29—30°C. Posedă viscozitatea de 435 cp, în timp ce parametrul respectiv al untului de cacao constituie numai 45—47 cp. Uleiul de

---

* Adaosul de lanolină pînă la 10% permite obţinerea unei mase omogene plastice moi fără a scădea cu mult punctul de topire, amestecul ramînînd uşor prelucrabil manual. Cantităţile mari de lanolină sau ulei de ricin produc o masă moale neprelucrabilă, mai ales la temperaturi ridicate ale aerului.

bumbac mai este și comestibil, indiferent fiziologic. Supozitoarele pe excipientul UHB-5T pot fi preparate prin turnare și presare, produsul fiind lipsit de dezavantajele untului de cacao (alotropism, formare de eutectice).

Produse rezultate la fracționarea termică a grăsimilor naturale și hidrogenate. La baza proceselor de fracționare se află fracțiile gliceridelor obținute la anumite temperaturi din grăsimi naturale și hidrogenate care, după componență și proprietăți, sînt aproape similare cu untul de cacao.

Sebuvinolul (Sebuvinolum) se obține separînd prin cristalizare fracția seului de vită cu consistența unguentului de particulele solide, prezintă o masă grasă, gălbuie, cu gust și miros plăcut, punct de topire 35—37°C. Este destul de dens, însă rîncezește ușor.

Gliceridele sintetice prezintă produse rezultate prin esterificarea glicerolului și alcoolilor grași macromoleculari cu acizi grași.

Lasupolul (Lasupolum) e un produs sintetic, ester al acidului ftalic cu alcooli grași, la care se adaugă cantități mici de emulgatori. Este omogen, nefărîmicios. Punctul de topire — 34—37°C, indicele de aciditate — sub 1, de saponificare — 160—180, de iod — maximum 7. Poate malaxa, deci se pretează și la prepararea supozitoarelor prin modelare manuală. Este absolut indiferent farmacologic.

Masa Estarinum (Masa Estarinum) constă din mono-, di- și trigliceride ale acizilor grași saturați, cu număr de atomi de carbon mai mare de 10. Datorită prezenței de grupări —OH libere, excipientul poate favoriza emulsionarea soluțiilor. Indicele de iod — sub 1.

Sub denumirea *masa Estarinum* sînt cunoscute un șir de produse A, B, C, D, E, cu puncte de topire ce variază între 32—42°C. Produsul B prezintă un interval mic dintre punctele de topire și de solidificare, iar produsul D are punctul de topire 40—41°C și este folosit la ridicarea punctului de topire a celorlalți compuși. Toate aceste produse sînt bine tolerate fiziologic, nu provoacă iritări.

Witepsolul sau *masa Imhausen* este un amestec de trigliceride ale acizilor grași naturali saturați (C_{10}—C_{18}) cu cantități variabile de mono- și digliceride. Sub acest generic sînt cunoscuți un șir de compuși *Witepsol W* cu maleabilitate foarte bună. Excipientul în cauză e folosit în cazul substanțelor medicamentoase care coboară punctul de topire. *Witepsol S* are efect local și e utilizat pentru supozitoare antihemoroidale, *Witepsol ES* e folosit în țările cu climă caldă.

Actualmente, mai des decît celelalte tipuri de excipient *Witepsol* e folosit *Witepsol H.* El conține o anumită proporție de aluminiu stearat care îi imprimă viscozitate mare; are densitatea 0,970—0,990 g/cm^3, punct de topire între 33,5 și 35,5°C, punct de solidificare 32,5—33,5°C, indice de aciditate sub 0,2, de saponificare — 230—240, de iod — sub 10, de apă — 100. Se pretează la prepararea supozitoarelor prin presare și metoda de topire și turnare în tipare. Este ușor tolerat fiziologic, indiferent farmacologic, nu irită, cedează bine

substanțele medicamentoase, favorizînd efectul terapeutic la un interval scurt de timp de la administrare.

Excipienți polari. Exigențele principale față de excipienți polari este de a se dizolva în secrețiile rectului și de a nu irita mucomembranele. Viteza de resorbție a substanțelor medicamentoase din excipienți hidrosolubili este cu mult mai mare, iar efectul terapeutic mai prompt, comparativ cu cele din supozitoarele cu excipienți grași.

Glicerogelul de gelatină (Masa gelatinosa) este alcătuit din gelatină, glicerol și apă. Produsele lui sînt hidrofile, solubile în apă, formele medicamentoase obținute cu ele se dizolvă sau dezagregă repede în lichidele din organism.

In raport cu bazele grase, glicerogelurile au soliditate mecanică redusă, însă, datorită elasticității, pot fi administrate ușor. Ele pot fi contaminate de microorganisme, de aceea, pentru conservare, li se adaugă antiseptice. Gelatina formează gelul acestui excipient, iar glicerolul și apa sînt cuprinse în rețeaua ultimului. Glicerolul reține apa în gel, împiedicînd uscarea acestuia.

Formulele după care se prepară glicerogelul de gelatină diferă prin proporțiile de gelatină, glicerol și apă. Dacă medicul n-a indicat părțile componente, excipientul se prepară în corespundere cu Farmacopeea, după următoarea prescripție: gelatină medicinală 2,0 g. glicerol 10,0 g, apă 4,0 g. Pentru a grăbi îmbibarea gelatinei și formarea glicerogelului, se folosește apă încălzită la 35—40°C; spuma formată la încălzire se înlătură.

Dacă la amestecare se încorporează în glicerogel bule de aer, el capătă aspect opac. Incălzirea de lungă durată a lui, asocierea substanțelor acide sau a cantităților mari de electroliți duce la micșorarea capacității de gelificare și a viscozității.

Glicerogelul de gelatină cu consistență rigidă sporită, necesar în prepararea bujiurilor, se obține prin înlocuirea unei porțiuni de apă și de glicerol cu mucilag de gumă arabică.

Glicerogelul de gelatină este higroscopic, poate fi contaminat cu microorganisme, diminuează activitatea bactericidelor și antisepticelor. Substanțele medicamentoase în majoritatea cazurilor se asociază bine cu glicerogelul de gelatină (se dizolvă într-o mică porțiune de apă, apoi soluția se încorporează în excipient). Imbibarea gelatinei cu soluții apoase de substanțe medicamentoase nu este indicată, deoarece ultimele pot provoca scăderea capacității de îmbibare a gelatinei și modificări în stuctura gelului.

Excipientul în care s-au încorporat substanțele medicamentoase, se triturează încălzit pînă la omogenizare (eventual, pînă la emulsionare), apoi se toarnă în tipare. Substanțele medicamentoase solide insolubile se pulverizează foarte fin și se dispersează sub formă de suspensie în glicerogel ușor încălzit.

Glicerogelul de gelatină nu se asociază cu substanțele medicamentoase, cu care reacționează gelatina (tanine, metale grele etc.).

Glicerogelul de săpun — glicerol (sau de natriu stearat) se prepară după următoarea prescrpție farmacopeică: în 60,0 g glicerol se dizolvă 2,6 g natriu carbonat cristalin prin încălzirea la baie de

apă, apoi se adaugă în porţiuni mici 5,0 g acid stearic. După degajarea bioxidului de carbon şi dispariţia spumei masa se toarnă în tipar, astfel ca fiecare supozitor să conţină 3,0 g glicerol.

Glicerogelul este foarte higroscopic. Ca regulă, e folosit fără adaos de substanţe medicamentoase, în calitate de remediu purgativ, şi e capabil să provoace peristaltica reflexă a intestinului.

Excipienţi polietilenglicolici au fost descrişi anterior. Ei pot avea nu numai consistenţă moale, dar şi solidă. Excipienţii solizi se caracterizează prin solubilitate în secreţiile mucoaselor, lipsă de toxicitate. Fiind stabili la păstrare, ei nu prezintă mediu favorabil pentru dezvoltarea florei microbiene şi sînt lipsiţi de multe inconveniente proprii excipienţilor graşi.

Actualmente, în calitate de excipienţi se folosesc amestecurile: *PEG-4000* (supozitoare cu ihtiol), *PEG-4000* şi *PEG-400,* în raportul 9:1 (pentru prepararea supozitoarelor cu substanţe medicamentoase solide); *PEG-400, 1500, 2000* etc., în raporturi diferite. Vom menţiona însă faptul că *PEG* formează un şir de incompatibilităţi cu compuşii argintului, mercurului, cu bromizi, iodizi, antibiotice, fenoli, sulfanilamide etc. Polietilenglicolii se dizolvă de asemenea încet şi parţial în regiunea analorectală, condiţionînd deshidratarea şi iritînd intestinul drept.

Monolenul (Monolenum) este un ester al acidului stearic (monostearic cu α-propilenglicol şi adaos de natriu stearat 0,5% sau trietanolamină stearat, ca agent emulsiv. Punctul de topire al excipientului proaspăt preparat e de 33°C, iar al celui învechit, cu aspect cristalin, atinge 37°C. Excipientul este hidrofil, absorbind şi emulsionînd apa în cantităţi considerabile, precum şi miscibil cu glicerolul.

Calitatea monolenului nu depinde de punctul de topire, ci de gradul de extindere a suprafeţei de contact şi contactul dintre faze ca atare (ale monolenului şi lichidului din cavităţile organismului). Excipientul cedează rapid substanţele medicamentoase la locul de acţiune şi nu izolează suprafaţa mucoasei, aşa cum se întîmplă cu untul de cacao sau alţi excipienţi graşi.

Influenţa excipientilor asupra biodisponibilităţii substanţelor medicamentoase. Efectul terapeutic al supozitoarelor depinde în mare măsură de proprietăţile excipienţilor folosiţi la prepararea lor. De exemplu, derivaţii acidului nicotinic se resorb foarte bine din glicerogel de gelatină, ceva mai încet din untul de cacao, slab şi incomplet din polietilenglicoli. Concomitent, benzilpenicilina natriu se absoarbe mai bine din supozitoare preparate pe unt de cacao şi witepsol şi lent din polietilenglicoli, glicerogelul de gelatină. Unele surse ştiinţifice atestă că viteza de absorbţie a acidului salicilic din polietilenglicoli este mult mai pronunţată decît din excipienţii graşi.

Conform Farmacopeii, dozele substanţelor medicamentoase toxice şi puternic active incluse în supozitoare se verifică comparîndu-le cu dozele maxime de adminstrare orală. Rezultă deci că nu se face o deosebire dintre dozele unice şi cotidiene la formele medicamentoase administrate pe cale orală şi rectală, fapt ce prezintă un pericol dublu: în primul rînd pot fi depăşite dozele maxime, deoarece majorita-

tea substanţelor medicamentoase (morfina clorhidrat, atropina sulfat, digitoxina, derivaţii pirazolonei, adrenalina clorhidrat etc.) administrate rectal se absorb cu viteză şi intensitate ce depăşesc parametrii respectivi la administrare pe cale bucală. În rîndul doi, uneori dozele prescrise pot fi insuficiente, ca şi în cazul eritromicinei, eufilinei, cloramfenicolului etc., care administrate rectal se absorb lent. Krowczynski L. şi coautorii sînt de părerea că la substanţele medicamentoase din primul grup, administrate rectal, dozele pot constitui 1/2—1/4 din cele administrate oral, pe cînd pentru substanţele din grupul doi ele trebuie mărite de 1,2—2 ori. Prin urmare, alegerea dozelor substanţelor medicamentoase trebuie individualizată în cazuri concrete pentru orice substanţă medicamentoasă administrată rectal.

Încorporarea substanţelor medicamentoase în excipienţi. Amestecarea componentelor în supozitoare are drept scop dispersarea lor uniformă şi obţinerea unei mase cu aspect omogen. Modul de încorporare a substanţelor în excipient influenţează viteza de cedare şi resorbţie a acestora.

Distingem următoarele procedee de introducere a substanţelor medicamentoase în excipienţi:

1. Substanţele medicamentoase solubile în grăsimi (fenolul, cloralhidratul, fenilsalicilatul, timolul, mentolul, vitaminele etc.) se mărunţesc cu excipientul sau se dizolvă în exipient topit, dar după dizolvarea substanţelor medicamentoase în excipient supozitoarele pot fi preparate numai prin turnare.

2. Substanţele medicamentoase solubile în apă (sărurile alcaloizilor, novocaina clorhidrat, protargolul, colargolul, argintul nitrat etc.) se dizolvă prealabil în cantităţi minime de apă, procesul favorizînd repartizarea cantităţilor mici de substanţă medicamentoasă în excipient, precum şi resorbţia sau acţiunea locală a substanţelor respective.

Atunci cînd substanţele medicamentoase se prescriu în cantităţi mari sau cînd necesită la dizolvare cantităţi considerabile de solvent, ele se triturează minuţios cu apă, fiind încorporate în excipient după tipul suspensiilor. Excepţie fac protargolul şi tanina, care, independent de cantităţile prescrise, se introduc în excipient sub formă de soluţie apoasă sau de amestec apă-glicerol (în caz contrar, nu manifestă acţiune terapeutică). Cantitatea de solvent nu trebuie să depăşească 50—60% din masa de emulsionare a excipientului, astfel ca amestecul să nu se înmoaie.

3. Substanţele medicamentoase insolubile în apă şi excipient (xeroformul, dermatolul, bismutul subnitrat, streptocida etc.) se introduc în excipient sub formă de pulberi foarte fine, fapt ce condiţionează un contact mai pronunţat cu ţesuturile organismului şi, prin urmare, acţiune terapeutică scontată.

Operaţia de dispersare a substanţelor medicamentoase insolubile în apă depinde de cantitatea prescrisă. Bunăoară, dacă ele sînt indicate în reţetă în cantităţi mici, atunci se dispersează cu cîteva picături de ulei de migdale sau de caise (regula Dereaghin), apoi se

amestecă cu excipient răzuit. Dacă însă substanţele medicamentoase sînt prescrise în cantităţi mari, ele se triturează cu o porţiune de excipient sau cu excipient fin răzuit.

4. Lichidele vîscoase (ihtiolul, vinilinul, petrolul de Naftalan etc.) se dispersează în excipient uşor fluidificat prin încălzire, amestecînd atent, ca să nu se încorporeze aer. Aproape de solidificare, masa se toarnă în tipare. La prepararea manuală a supozitoarelor excipientul nu trebuie încălzit.

5. Extractele uscate şi dense se introduc în componenţa excipientului numai amestecîndu-le prealabil cu cantităţi egale de amestec etanol—glicerol—apă (1:3:6).

6. La prepararea supozitoarelor pe excipienţi glicerogeli de gelatină substanţele medicamentoase se dizolvă sau se triturează cu o mică parte de apă sau de glicerol pentru prepararea supozitoarelor.

Prepararea supozitoarelor

Există trei procedee principale de preparare a supozitoarelor: modelare manuală, topire şi turnare în tipare, presare în dispozitive speciale, toate operaţiile necesitînd a fi efectuate în condiţii de igienă şi aseptică.

Modelarea manuală se aplică numai în cazul unui număr limitat de excipienţi, obişnuit în cazul excipienţilor graşi (nu şi în cazul glicerogelului). Metoda cuprinde următoarele etape (fig. 92): amestecarea excipientului cu substanţele active; rularea şi modelarea magdaleonului; divizarea magdaleonului; modelarea în globule; modelarea conului sau calotei ovoide; ambalarea supozitoarelor. Excipientul se mărunţeşte prealabil fin prin răzuire, apoi se amestecă cu substanţele medicamentoase în mojar de porţelan după regulile în vigoare. Amestecul se malaxează pînă la o masă plastică, omogenă, care se înlătură uşor de pereţii mojarului. Pentru a-i comunica plasticitatea necesară, se adaugă lanolină anhidră în cantitate de 0,05—0,15 g la un supozitor cu masa de 3,0 g, ea condiţionînd, totodată, adsorbţia substanţelor medicamentoase de mucomembrana rectului.

Dacă sînt prescrise substanţe dense, masa pentru supozitoare se obţine, ca regulă, fără lanolină. Ea se adună folosindu-se de hîrtie pergaminată, apoi se trece din mojar pe placă de sticlă sau masă plastică. Hîrtia de filtru în acest caz nu se foloseşte, dat fiind că poate absorbi soluţiile medicamentoase dispersate în excipient şi ceda fibre de celuloză, care vor irita mucoasa.

Amestecul se rulează apoi cu spatula sau rigla, dîndu-i formă de magdaleon cilindric sau patrulateral, placa de rulare fiind învelită prealabil în hîrtie pergaminată.

Magdaleonul se fragmentează cu cuţitul pilularului în porţiuni egale la număr cu cantitatea de supozitoare de preparat, apoi fiecare din ele se modelează sub formă de sferă, iar în caz de preparare a supozitoarelor rectale acesteia i se comunică formă conică sau de torpilă, folosindu-se de o placă înclinată sub un unghi de aproximativ 30°.

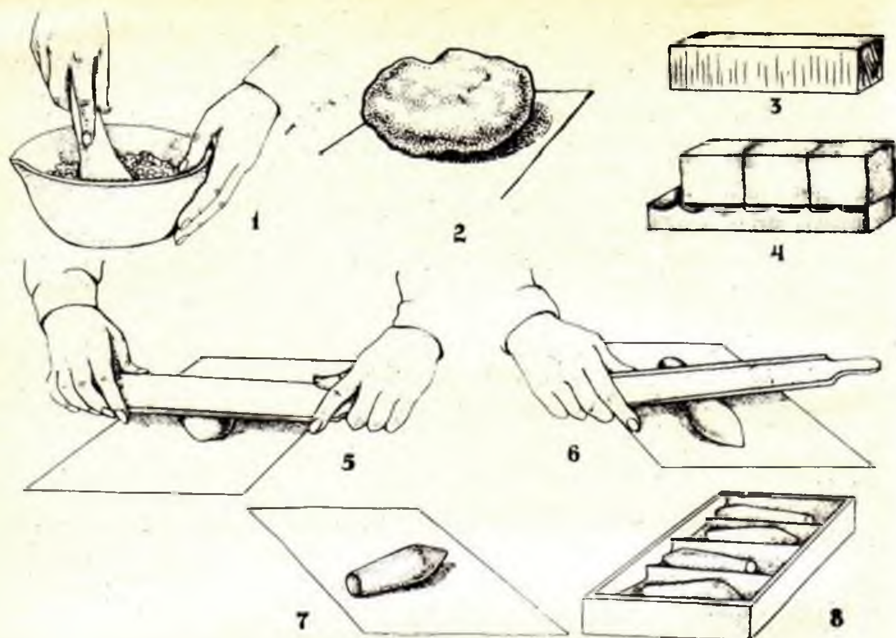


Fig. 92. Etapele procesului tehnologic de preparare a supozitoarelor prin metoda modelării manuale:

1 — amestecarea excipientului cu substanțele active; *2* — masa rezultată; *3* — magdaleon de formă dreptunghiulară; *4* — divizarea (segmentarea) magdaleonului; *5* — modelarea în globulă; *6* — modelarea conului sau calotei ovoide; *7* — model de supozitor cu formă de torpilă; *8* — ambalarea supozitoarelor

Exempli causa: **Rp.:** *Extracti Belladonnae 0,015*
Novocaini hydrochloridi 0,02
Anaesthesini 0,2
Sol. Adrenalini hydrochloridi 0,1% — gtts. II
Butyri Cacao q. s.
U. f. suppositorium
D. t. d. N 10
S. *Extern, cîte un supozitor de 2 ori/zi în rect.*

Forma medicamentoasă prescrisă în această rețetă prezintă supozitoare rectale polifazice, cu conținut de substanțe puternic active solubile în apă (extract de mătrăgună, novocaină clorhidrat) și în grăsimi (anestezină). Medicul n-a indicat masa unui supozitor, prin urmare ea trebuie să fie egală cu 3,0 g.

Untul de cacao se ia în lucru în cantitățile: 30,0—(0,15+0,2+ +2,0)=27,65 g (cînd folosim extractul de mătrăgună dens) sau 30,0—(0,3+0,2+2,0)=27,50 g (cînd se folosește exract uscat). În mojar se introduc 0,15 g extract dens sau 0,30 g extract uscat de mătrăgună (1:2) și se dispersează cu o cantitate egală de amestec

etanol—glicerol—apă (1:3:6). Turnăm apoi 20 picături de soluţie 0,1% adrenalină clorhidrat în care dizolvăm 0,2 g novocaină clorhidrat. Amestecul rezultat se emulsionează cu 0,5 g — 1,0 g lanolină anhidră, apoi se amestecă cu 2,0 g de pulbere foarte fină de anestezină şi se adaugă, în cîteva reprize, unt de cacao răzuit.

Amestecul omogen al componentelor se malaxează la mojar pînă devine plastic. Deosebit de important e modul de malaxare, care se realizează prin apăsarea treptată a pistilului pînă la obţinerea unei mase omogene ce poate fi îndepărtată uşor de pe pereţii mojarului. Se verifică omogenitatea prin secţionarea masei cu un cuţit: amestecul nu trebuie să fie pătat sau marmorat.

Masa obţinută se adună cu hîrtie pergaminată, se cîntăreşte, se trece pe placă de sticlă, se notează pe reţetă sau signatură cu scopul de a prepara ulterior supozitoare de mărime egală. Lungimea magdaleonului se stabileşte folosind cuţitele pilularului: apăsînd uşor cu cuţitul asupra magdaleonului format, se fac adînciturí corespunzător numărului de supozitoare de preparat. Magdaleonul se taie apoi cu un cuţit cu lamă subţire în 10 segmente egale, care se modelează sub formă de sferă, căreia i se comunică formă de con sau de torpilă.

Supozitoarele finite trebuie să fie uniforme şi să aibă aceeaşi masă. Se ambalează în hîrtie pergaminată, de celofan, sau în cutii de carton.

Exempli causa: **Rp.:** *Chinini hydrochloridi 0,3*
Acidi borici
Tannini aa 0,1
Olei Cacao q. s.
U. f. globulus vaginalis
D. t. d. N 10
S. *Extern, cîte un ovul în vagin, pe noapte.*

Forma medicamentoasă prescrisă prezintă globule vaginale cu conţinut de substanţă medicamentoasă puternic activă (chinină clorhidrat), acid boric parţial solubil în apă, şi tanina, care se introduce în supozitoare numai dizolvată.

Pentru prepararea ovulelor se vor lua 35,0 g unt de cacao. Tanina, după cum s-a menţionat, se va încorpora în excipient numai sub formă de soluţie apoasă — altfel, efectul terapeutic scontat va fi ratat.

Solubilitatea chininei clorhidrat şi a acidului boric este limitată (1:30 şi 1:25), de aceea substanţele medicamentoase se introduc în formă medicamentoasă sub formă de pulberi fine. Apoi 1,0 g de tanină se dizolvă într-o cantitate mică de apă şi se emulsionează cu 0,5 g lanolină anhidră, se adaugă la ea amestecul pulberilor triturate fin şi, porţiuni mici, untul de cacao. Se malaxează, se modelează magdaleonul, din care se obţin ulterior 10 ovule. Preparatul finit se eliberează în cutii, fiecare ovul învelit în celofan. Se păstrează la loc răcoros, fără umiditate.

Modelarea bujiurilor nu prezintă nici ea mari dificultăţi.

Exempli causa: Rp.: *Protargoli 0,2*
Olei Cacao q. s.
U. f. bacilli N 4 longitudine 4 cm et crassitudine 0,3 cm
D. S. *Extern, seara un bujiu.*

Forma medicamentoasă ce trebuie preparată prezintă bujiuri cu conţinut de substanţă coloidală fotosensibilă care se încorporează în masa bujiurilor numai sub formă de soluţie.

Cantitatea excipientului se calculează după formula masei cilindrului:

$$m_s = 3{,}14 \cdot \left(\frac{d}{2}\right)^2 \cdot n \cdot l \cdot \rho_s,$$

unde m_s prezintă cantitatea necesară de excipient, *g*; *d* — diametrul bujiului, cm; *l* — lungimea bujiului, cm; *n* — numărul de bujiuri; ρ_s — densitatea excipienţilor (graşi — 0,95 $g \cdot cm^{-3}$; glicerogeli de gelatină — 1,15 $g \cdot cm^{-3}$).

Avem, deci:

$$m_s = 3{,}14 \cdot \left(\frac{0{,}3}{2}\right)^2 \cdot 4 \cdot 4 \cdot 0{,}95 = 1{,}06 \ (g).$$

Protargolul se încorporează în excipient în stare dizolvată (se triturează cu apă sau cîteva picături de glicerol). Amestecul se emulsionează cu lanolină anhidră, se adaugă în porţiuni mici unt de cacao răzuit.

Prin modelare manuală, se prepară din masa rezultată 4 bujiuri, fiecare cu diametrul 3 mm şi lungimea 4 cm. Bujiurile gata se livrează în cutii. Se păstrează la loc răcoros şi fără umiditate.

Turnarea în tipare. Supozitoarele preparate prin topire şi turnare prezintă sisteme multilateral disperse libere, cu mediu de dispersie solid. Prin această metodă se prepară supozitoare cu excipienţi graşi şi hidrosolubili: excipientul se topeşte, substanţele medicamentoase se amestecă cu excipientul topit după regulile indicate, masa topită semirăcită se toarnă în tipare speciale (sistemele disperse se amestecă continuu pînă la momentul turnării în tipare, evitînd astfel separarea fazelor).

Prin încălzire, excipientul îşi modifică viscozitatea: cînd temperatura depăşeşte 40°C substanţele medicamentoase solide parţial sedimentează, iar la 60—70°C separă şi sedimentează integral.

Tiparele de turnat sînt confecţionate din metal (aramă, inox), polistirol, fiind alcătuite din două plăci cu scobituri ce prezintă jumătăţi de supozitor, la suprapunerea cărora rezultă supozitor integral (fig. 93, 94).

Plăcile formelor se fixează cu şuruburi, clame şi şuruburi sau alte dispozitive, tiparele avînd diferite volume ale matriţei pentru supozitoare.

Inainte de turnarea supozitoarelor, tiparele bine răcite se lubrifiază: tiparul răcit grăbeşte solidificarea amestecului şi ajută la

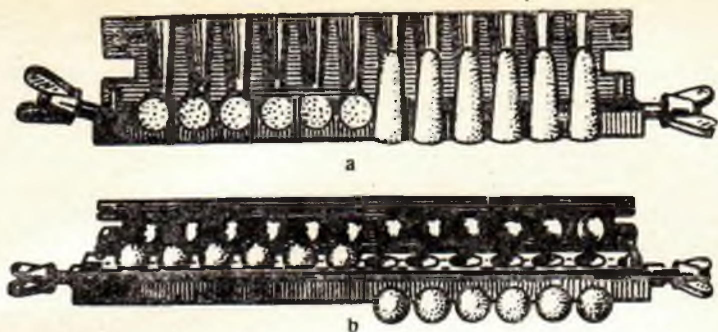


Fig. 93. Tipare pentru supozitoare, confecționate din metal:
a — pentru supozitoare rectale: *b* — pentru supozitoare vaginale

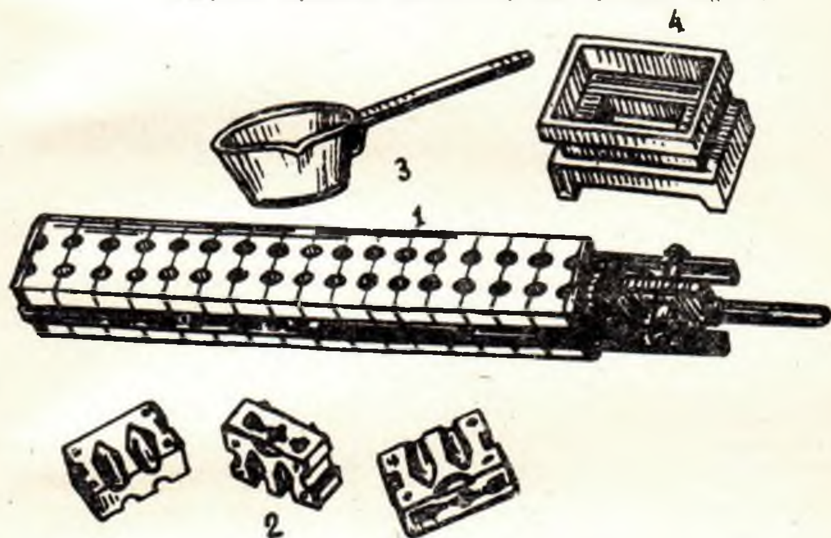


Fig. 94. Tipar pentru supozitoare confecționat din polistirol:
1 — tipar; *2* — plăci cu scobituri pentru asamblarea tiparului; *3* — cupa pentru topirea, amestecarea și turnarea componentelor, *4* — pîlnie de turnare.

menținerea omogenității lui, iar lubrifiantul formează la suprafața tiparului un film fin care evită aderarea masei la tipar.

Tiparele pentru bujiuri mai întîi se încălzesc ușor, pentru a asigura curgerea masei de-a lungul cilindrului fără a se solidifica înainte de umplerea tiparului (se evită formarea dopurilor în canalul tiparului).

Metoda de topire și turnare în tipare e folosită des, deoarece pot fi turnați mai mulți excipienți, mai ales substituenți ai untului de cacao. Ea este practică și igienică, oferă posibilitatea de a obține forme medicamentoase uniforme ca mărime, cu aspect exterior corect și îngrijit, dozare precisă. Dezavantajul ei constă în faptul că poate provoca separarea fazei disperse din excipient, afectînd omo-

genitatea masei, procedeul fiind inaplicabil în cazul substanțelor medicamentoase termolabile.

Masa supozitoarelor și globulelor obținute prin turnare depinde de dimensiunile cavităților tiparelor, precum și de densitatea excipientului și substanțelor medicamentoase prescrise în componența lor. Cunoscînd masa supozitorului obținut din fiecare tipar, se calculează cantitatea masei astfel încît cantitatea sumară a excipientului și a substanței medicamentoase să fie egală cu masa supozitorului obținut în tipar. In calcule se utilizează așa-numiții factori de dislocuire f, care se obțin din raportul dintre densitatea excipientului fată de densitatea substanței active. Spre exemplu, densitatea fenobarbitalului este de 1,300 $g \cdot cm^{-3}$, iar a untului de cacao — 0,950 $g \cdot cm^{-3}$. Factorul f va reieși, deci, din expresia:

$$f = \frac{0{,}950}{1{,}300} = 0{,}71.$$

Rezultă că 1,0 g de fenobarbital dislocuiește 0,71 g unt de cacao.

Factorii de dislocuire sînt indicați în literatura de specialitate. Cea «continentală», de exemplu, definește factorul de dislocuire (f. c.) drept cantitatea de excipient (g) dislocuită de 1,0 g substanță ac-

Tabelul 23

Factorii de dislocuire pentru unele substanțe medicamentoase

Substanța medicamentoasă	Factorul continental (f. c.)	[illegible] anglo-saxon [illegible]
Acidum ascorbinicum	0,58	1,73
Acidum boricum	0,63	1,60
Acidum citricum	0,79	1,27
Analginum	0,79	1,27
Anaesthesinum	0,75	1,33
Barbitalum-natrium	0,55	1,81
Bismuthi subnitras	0,21	4,80
Camphora	0,98	1,02
Chinini chloridum	0,83	1 20
Chinozolum	0,74	1,36
Chloralum hydratum	0,67	1,50
Dermatolum	0,38	2,60
Euphyllinum	0,80	1,25
Furazolidonum	0,55	1,81
Ichthyolum	0,91	1,10
Laevomycetinum	0,63	1,59
Natrii hydrocarbonas	0,47	2,12
Novocaini hydrochloridum	0,71	1,40
Osarsolum	0,91	1,10
Papaverini hydrochloridum	0,63	1,59
Protargolum	0 71	1,40
Phenobarbitalum	0,71	1,40
Sulfur praecipitatum	0,62	1,4
Taninum	0,81	1,23
Xerotormium	0,21	4,80
Zinci oxydum	0,25	4,00

tivă, iar literatura anglo-saxonă dă o definiţie inversă acesteia: factorul de dislocuire anglo-saxon (f. a.-s.) este cantitatea de substanţă activă (g) care dislocuieşte 1,0 g excipient. Valoarea numerică a factorului de dislocuire este de obicei mai mică decît 1,0 în literatura continentală, iar în cea anglo-saxonă — mai mare de 1,0 (tab. 23).

Din tabel reiese că *f. c.* pentru fenobarbital constituie 0,71, iar *f. a.-s.* — 1,40 (1,0 g fenobarbital va dislocui 0,71 g unt de cacao, iar 1,0 g unt de cacao va fi dislocuit de 1,4 g fenobarbital). Pentru a calcula cantitatea de excipient necesară la prepararea supozitoarelor prin metoda de turnare vom folosi următoarele relaţii:

în cazul factorului «continental» — $m_e = m_s \cdot n - (f.\ c. \cdot m_t)$;

în cazul factorului «anglo-saxon» — $m_e = m_s \cdot n - \left(\frac{m_t}{f.\ a.\text{-}s.}\right)$,

unde m_e exprimă cantitatea de excipient ce trebuie folosită la prepararea supozitoarelor, *g*; m_s — masa unui supozitor obţinut numai din excipient, *g*; *n* — numărul de supozitoare; *f. c.* — factorul de dislocuire «continental»; *f. a.-s.* — factorul de dislocuire «anglo-saxon»; m_t — cantitatea totală de substanţe medicamentoase folosită la prepararea supozitoarelor.

Exempli causa: **Rp.:** *Zinci oxydi 0,5*
Butyri Cacao q. s.
U. f. suppositorium
D. t. d. N 20
S. *Extern, cîte un supozitor de 3 ori/zi.*

Cantitatea untului de cacao necesară pentru prepararea supozitoarelor prescrise în reţeta examinată se calculează prin expresiile:

$$m_e = m_s \cdot n - (f.\ c. \cdot m_t) = 3{,}0 \cdot 20 - (0{,}21 \cdot 10{,}0) = 57{,}9\ g;$$

$$m_e = m_s \cdot n - \left(\frac{m_t}{f.\ a.\text{-}s.}\right) = 3{,}0 \cdot 20 - \left(\frac{10{,}0}{4{,}8}\right) = 57{,}9\ g.$$

La baie de apă, într-o patentulă de porţelan, se topeşte untul de cacao, la temperatură ce nu depăşeşte 40°C (untul se înmoae avînd consistenţa unei creme şi aspect tulbure, evitîndu-se obţinerea unui lichid transparent). La excipientul topit se adaugă prin amestecare incontinuă pulberea fină de zinc oxid, apoi masa semirăcită se toarnă în tipare, care se ţin prealabil la frigider timp de 30 min. Pentru a accelera procesul de solidificare, tiparele se ţin ulterior la frigider la aceeaşi temperatură 15 min. Matriţele tiparului se ung prealabil uşor cu ulei de vaselină sterilizat.

Dacă la prepararea supozitoarelor se folosesc excipienţi polietilenglicolici şi glicerogeli, aceştia se încălzesc la temperatura 60—70°C, iar matriţele tiparului se ung cu glicerol sau cu amestec din părţi egale de ulei de vaselină şi glicerol. La folosirea în calitate de excipienţi a uleiurilor hidrogenate, witepsolului, tiparele trebuie să aibă temperatura camerei.

Supozitoare pe bază de excipienţi hidrofili. Supozitoarele pe exci-

pienţi săpun — glicerol, glicerogeli, polietilenglicoli etc. se prepară numai prin turnare. Substanţele medicamentoase solubile în apă sau glicerol se dizolvă respectiv în apă sau glicerol şi se adaugă la excipient nemijlocit înainte de turnare în tipare. Substanţele insolubile în solvenţii menţionaţi se încorporează în forma medicamentoasă după tipul suspensiei.

Cantitatea de glicerogel se calculează analog untului de cacao. Deoarece densitatea masei glicerogelului ($1,15\,g \cdot cm^{-3}$) este de 1,21 ori mai mare decît a excipienţilor graşi ($0,95\,g \cdot cm^{-3}$), glicerogelul se ia în cantităţi mai mari. La executarea calculelor se aplică aşa-numitul modul de trecere, care rezultă din raportul:

$$\frac{0,95}{1,15}=0,826.$$

Exempli causa: **Rp.:** *Ichthyoli*
Acidi borici aa 0,25
Massae gelatinosae q. s.
U. f. globulus vaginalis.
D. t. d. N 10
S. Extern, cîte un ovul de 2 ori/zi.

Forma medicamentoasă prescrisă în această reţetă prezintă supozitoare vaginale cu conţinut de ihtiol, încorporat sub formă de soluţie, şi acid boric cu dizolvare limitată, încorporat sub formă de suspensie, toate pe excipient hidrofil.

Din tabel, luăm valorile numerice ale f. a.-s. pentru ihtiol şi acid boric, care constituie respectiv 1,1 şi 1,6. Determinăm valorile numerice ale *fh* pentru substanţele medicamentoase sus-numite:

fh ihtiol — $1,1 \times 0,826 = 0,91$;
fh acid boric — $1,6 \times 0,826 = 1,32$.

Cantitatea de glicerogel va constitui:

$$M=3,5 \cdot 10-\left(\frac{2,5}{0,91}+\frac{2,5}{1,32}\right)=30,3\ (g).$$

Metoda de presare a supozitoarelor poate fi aplicată numai pentru excipienţii ce posedă plasticitate necesară. Masa alcătuită din excipienţi hidrosolubili cu elasticitate mare nu se supune presării. Procesul se execută cu ajutorul unor prese speciale de diferite construcţii, nedozate şi cu dozare automată (fig. 95). Dacă amestecul se presează cu prese care nu dozează, masa preparată pentru supozitoare se împarte prealabil în doze. Se ia în consideraţie faptul că masa supozitoarelor preparate depinde de masa specifică a excipientului şi a substanţelor medicamentoase încorporate.

Exempli causa: **Rp.:** *Novocaini hydrochloridi 0,02*
Olei Cacao q. s.
U. f. bacillus urethralis longitudinae 3 cm et crassitidinae 3 mm
D. t. d. N 10
S. Extern, cîte un bujiu noaptea.

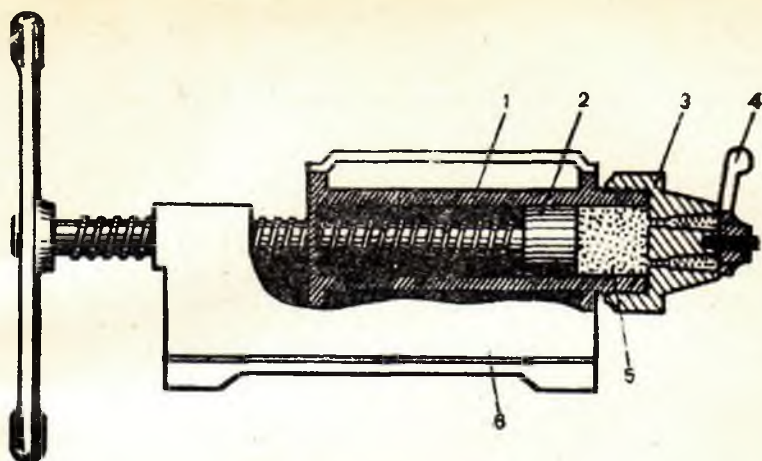


Fig. 95. Dispozitiv pentru prepararea supozitoarelor prin presare:
1 — corp cilindric; 2 — piston; 3 — matriță; 4 — fixator de matriță; 5 — masa de supozitoare; 6 — suport.

Forma medicamentoasă prezintă supozitoare uretrale cu conținut de novocaină (substanță puternic activă, solubilă în apă), încorporată sub formă de emulsie.

Se calculează cantitatea untului de cacao necesară pentru prepararea bujiurilor:

$$m_s = 3{,}14 \cdot \left(\frac{d}{2}\right)^2 \cdot n \cdot l \cdot \rho;$$

$$m_s = 3{,}14 \cdot \left(\frac{0{,}3}{2}\right)^2 \cdot 10 \cdot 3 \cdot 0{,}95 = 2{,}0 \text{ g}.$$

Se triturează 0,2 g novocaină clorhidrat la mojar cu 3—4 picături de apă purificată, apoi se amestecă cu unt de cacao. Masa rezultată se trece în presul pentru supozitoare cu diametrul 3 mm. Cilindrul obținut la presare se împarte în 10 părți egale cu lungimea 3 cm.

Controlul calității supozitoarelor

Supozitoarele, globulele și bujiurile trebuie să aibă formă și mărime constantă, iar masa pentru supozitoare să fie omogenă.

Omogenitatea se verifică prin secționarea masei cu un cuțit și observarea uniformității ei: amestecul nu trebuie să fie pătat sau marmorat. Aprecierea este mai ușoară în cazul componentelor colorate și mai dificilă în cazul celor incolore.

Diferența la masă a supozitoarelor față de masa prescrisă se determină prin cîntărirea a 10 supozitoare și apoi a fiecărui din ele în parte.

Timpul deformării și punctul de topire a supozitoarelor se respectă conform indicațiilor Farmacopeii, monografia «Supozitoare».

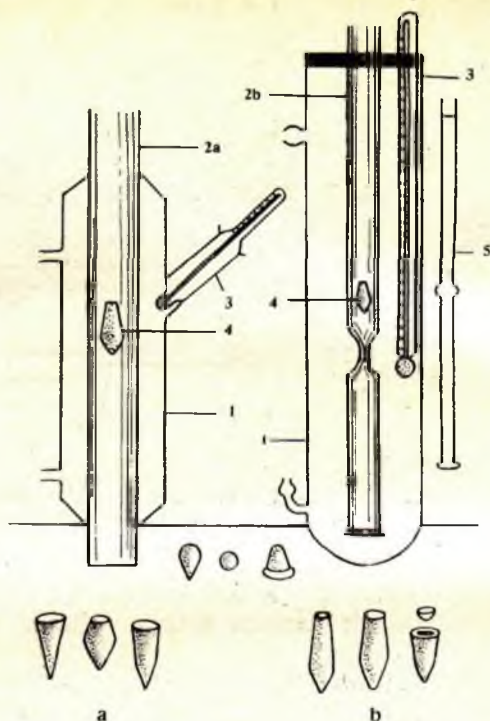


Fig. 96. Dispozitive pentru controlul timpului de deformare şi de topire completă a supozitoarelor:

a — dispozitiv Setnikar-Fantelli; *b* — dispozitiv Krowczynski; *1* — recipient-manta; *2a* — membrană de celofan tubulară; *2b* — tub de sticlă strangulat; *3* — termometru; *4* — supozitor; *5* — baghetă de sticlă cu capăt aplatizat

Determinarea timpului de deformare sau înmuiere a supozitoarelor. Utilizarea testului de deformare a supozitoarelor s-a făcut avînd în vedere unele observaţii, conform cărora între timpul de deformare şi cedarea substanţelor active incorporate există o relaţie, în sensul că excipienţii care cedează uşor substanţele active se remarcă printr-un timp de deformare scurt. Se determină timpul de deformare a supozitoarelor în dispozitive speciale, unul dintre care e dispozitivul Krowczynski (fig. 96 b), format dintr-un tub de control strangulat la partea inferioară, ceea ce permite fixarea supozitorului.

Tubul de control al dispozitivului este dispus într-un recipient-manta în care se vehiculează apă termostată de 37°C. După introducerea supozitorului de controlat, în tub se aplică o baghetă de sticlă cu capătul aplatizat şi masa 30 g, cu o crestătură pentru a permite deplasarea în sus a masei de supozitor topită. Se înregistrează timpul după care la temperatura 37°C, ca urmare a înmuierii supozitorului, bagheta suferă o cădere de 5 mm. Dispozitivul poate servi şi pentru

determinarea timpului de topire totală, înregistrîndu-se timpul după care bagheta atinge nivelul strangulației.

Un alt aparat, dispozitivul Setnikar-Fantelli (fig. 96 a), utilizează o membrană de celofan montată într-un recipient tip refrigerent. Supozitorul de controlat se introduce în lumen.

Dispozitivul este prevăzut cu un termometru gradat între 35—45°C, cu rezervor așezat în apropierea supozitorului; prin aparate se vehiculează apă la 37°C. Presiunea hidrostatică a curentului de apă realizează o anumită presiune a membranei asupra suprafeței supozitorului şi, cînd temperatura este stabilizată la 37°C, se introduce în lumen supozitorul, determinîndu-se timpul necesar pentru topirea completă a acestuia.

Aparatul descris ne oferă posibilitatea de a apropia condițiile de desfacere a supozitoarelor din modelele de lucru *in vitro* de condițiile existente *in vivo*, dat fiind că lumenul e confecționat dintr-o membrană semipermeabilă.

Conservarea şi perfecționarea supozitoarelor

Supozitoarele se păstrează la loc uscat şi răcoros. În timpul depozitării, supozitoarele cu unt de cacao formează uneori o pulbere albă pe suprafață, însă ambalarea în staniol şi păstrarea la temperatură constantă înlătură acest neajuns. Cele cu polietilenglicoli sînt mai puțin predispuse la modificări și influențe, iar cele cu glicerogel trebuie protejate de căldură, umiditate şi aer uscat prin ambalare respectivă şi păstrare la loc răcoros.

În scopul perfecționării supozitoarelor este necesar de a spori esențial sortimentul excipienților grași și hidrofili, precum şi de a studia mai profund influența lor asupra biodisponibilității substanțelor medicamentoase.

Un rol important privind sporirea procentului supozitoarelor în receptura magistrală revine folosirii tiparelor de diferite forme și modele.

Perfecționarea supozitoarelor impune de asemenea utilizarea unor materiale de ambalaj progresiste care ar contribui esențial la conservarea şi păstrarea aspectului estetic al acestor forme medicamentoase.

PILULE (PILULAE)

Pilulele (lat. *pila* — balon, sferă; *parva pila* — minge mică) prezintă forme medicamentoase dozate, de formă sferică, cu masa între 0,1—0,5 g, destinate pentru administrare internă (se înghit fără a fi mesticate). Pilulele cu masa mai mică de 0,1 g se numesc granule, iar cele cu masă ce depășește 0,5 g — bolusuri.

Pilulele fac parte din grupul dispersiilor constituite din amestecuri de componente solide, moi sau lichide. Particulele componentelor pilulelor se află fie unele lîngă altele, neunite între ele, fie aglutinate sub formă de agregate fără mediu de dispersie. Mediul de

aglutinare, considerat mediu de dispersie, moale sau lichid, este absorbit de faza dispersată într-o anumită concentrație, acoperind particulele cu straturi subțiri. După uscarea mediului de dispersie, pe particule rămîne materia aglutinată — așa-numitul xerogel, considerat fază exterioară.

În tehnologia formelor medicamentoase pilulele ocupă un loc aparte. La prepararea lor, spre deosebire de celelalte forme medicamentoase, farmacistul nu este obligat să respecte numai indicațiile medicului: în majoritatea cazurilor (cînd în rețetă sînt indicate numai substanțele medicamentoase), substanțele auxiliare respective pentru obținerea masei pilulare se aleg liber.

Substanțele medicamentoase prescrise sub formă de pilule sînt foarte variate, fapt ce necesită individualizarea tehnologiei. De aceea ele se prepară practic numai în farmacii. Ca formă medicamentoasă, pilulele prezintă următoarele avantaje: substanțele medicamentoase sînt prescrise dozat; într-o prescripție pot fi asociate diferite substanțe medicamentoase, care pot interacționa între ele fiind prescrise în alte forme medicamentoase.

Forma medicamentoasă a pilulei, datorită mărimii și formei sferice, oferă posibilitatea unei administrări comode a substanțelor active, în doze determinate, fără dificultăți de înghițire. Mirosul și gustul dezagreabil ale substanțelor medicamentoase este mascat sau se percepe mai puțin ca la pulberi și soluții, dat fiind că suprafața de contact a pilulelor cu mucoasa cavității bucale este mică și ele nu staționează în gură, ci se înghit repede cu apă sau altă băutură.

Este comodă și conservarea pilulelor, din motivul că componentele sînt aglomerate într-o masă compactă, avînd o suprafață minimă de contact cu agenții atmosferici. În plus, prin acoperire cu substanțe de protecție pilulele pot fi ferite de acțiunea acestor agenți.

Acțiunea pilulelor poate fi dirijată, în stomac sau în intestine, prin acoperirea suprafeței lor cu un înveliș care le apără de influența anumitor lichide digestive. Pilulele mai sînt și forme medicamentoase cu acțiune de lungă durată.

Dintre dezavantajele pilulelor vom menționa: prepararea de lungă durată în raport cu alte forme medicamentoase; necesitatea unui aparataj special pentru preparare; imposibilitatea de a fi amdinistrate în stare de inconștiință.

Cît privește metodele de prescriere a pilulelor, de obicei în rețetă se indică cantitatea substanțelor medicamentoase pentru toată masa pilulară și numărul de pilule ce trebuie obținute din ea.

Exempli causa: **Rp.:** *Ferri lactatis 3,0*
Calcii glycerophosphatis 4,5
Extracti et pulveris radicis Taraxaci q. s.
M. u. f. pilulae N 30
D. S. *Intern, cîte o pilulă de 4 ori/zi.*

Rareori, se obișnuiește a indica cantitatea substanțelor medica-

mentoase pentru fiecare pilulă (ca şi la prescrierea pulberilor), precum şi numărul total de pilule care trebuie preparate.

Exempli causa: Rp.: *Ferri lactatis 0,1*
Calcii glycerophosphatis 0,15
Extracti et pulv. rad. Taraxaci q. s.
M. u .f. pilulae
D. t. d. N 30
S. *Intern, cite o pilulă de 3 ori/zi.*

Materii prime pentru pilule

Substanţele medicamentoase prescrise în pilule pot fi: solide, moi, lichide, substanţe chimice anorganice sau organice, precum şi pulberi, extracte de origine vegetală, uleiuri, gume etc. Dependent de proprietăţile fizico-chimice ale lor, se aleg excipienţii şi tehnica de preparare a pilulelor.

Excipienţi pentru pilule. Paralel cu substanţele medicamentoase, în pilule se adaugă substanţe auxiliare, în cantităţi după cum este necesar, numite excipienţi. Aceştia servesc ca aglutinanţi, diluanţi, absorbanţi pentru a obţine consistenţa necesară a masei pilulare. Concomitent, excipienţii pentru pilule trebuie să posede şi anumite proprietăţi suplimentare: să fie terapeutic inerţi, să se conserveze bine asigurînd păstrarea substanţelor medicamentoase încorporate, să nu acţioneze între ei şi cu substanţele medicamentoase, să întrunească proprietăţi aglutinante şi dezagregante care influenţează favorabil tehnologia preparării şi păstrarea pilulelor.

In cantităţi mici, excipienţii trebuie să favorizeze obţinerea unei mase plastice, pentru a nu mări inutil cantitatea inactivă a substanţei medicamentoase şi pentru a obţine pilule mici, uşor de administrat.

Excipienţii, în funcţie de rolul lor în pilule, se împart condiţional în următoarele grupuri: de aglutinare, de dezagregare, de consistenţă, de absorbţie.

Excipienţii de aglutinare (lianţi, adezivi) sînt folosiţ cu scopul de a aglomera amestecul de substanţe solide pulverizate sau de alte substanţe medicamentoase, imprimîndu-le coeziunea necesară, favorizînd obţinerea unei paste vîrtoase, plastice, uneori elastice, care se transformă în pilule cu rezistenţă mecanică respectivă. Aglutinanţii, utilizaţi în cantităţi strict necesare, au proprietăţi adezive, satisfăcătoare neexcesive şi nu influenţează negativ dezagregarea*.

In procesul preparării pilulelor trebuie obţinută o masă pilulară cu rezistenţă mecanică definită. Principalii excipienţi aglutinanţi, în ordine descrescîndă a capacităţii adezive, sînt: glucoza, guma arabică, gelatina, zaharoza, utilizaţi atît în stare solidă, cît şi sub formă de suspensii, soluţii concentrate, mucilagii etc.

Excipienţii de dezagregare contribuie la desfacerea pilulelor atunci cînd ele se află în lichidul gastrointestinal. Ei se folosesc în pilule

---

* Cantităţile exagerate de excipient pot avea însă acest efect.

dat fiind că dezagregarea acestora în organism în timp util constituie o necesitate de importanță deosebită, întrucît acțiunea terapeutică depinde de cedarea substanțelor active. Substanțele medicamentoase solubile sau cele cu proprietate de a se gonfla în apă exercită presiune asupra particulelor și determină desfacerea pilulelor. Dezagregarea se produce nu numai datorită măririi în volum, dar și grație structurii stratificate și capilarității pilulelor, ceea ce favorizează permeabilitatea (ca apa să pătrundă în pilule trebuie ca în structura lor să existe pori).

Excipienții de dezagregare se adaugă în cantități variate. Printre cei mai des utilizați dezagreganți se numără amidonul pulbere sau mucilagiu, amestecul de amidon și lactoză, mucilagiile de gumă arabică 10%, de gelatină 10%, de natriu carboximetilceluloză 1% etc.

Excipienții de consistență contribuie la obținerea unei mase vîrtoase, care apoi este prelucrată în pilule. O parte dintre acești excipienți (pulberile vegetale, amidonul, caolina etc.) îndeplinesc concomitent și funcția de excipienți aglutinanți, dezagreganți, absorbanți.

Excipienții absorbanți, cum ar fi apa, glicerolul, siropul de zahăr, mierea sau amestecurile lor, au scopul de a menține la o anumită valoare umiditatea pilulelor, evitînd astfel uscarea deplină și sfărîmarea lor. Totodată, acești excipienți posedă și slabe proprietăți aglutinante.

Totalitatea de excipienți utilizați la prepararea pilulelor se împart după starea de agregare în: solizi, moi, lichizi.

Excipienți solizi. Substanțele auxiliare solide trebuie să posede proprietăți hidrofile, să turgescieze bine și să fie puțin solubile în apă. În calitate de adjuvanți se folosesc zahărul, amidonul, dextrina, gumele, pulberile vegetale, precum și făina, agrila albă, bentonitele etc.

Zahărul și glucoza se dizolvă bine în apă și pot fi părți componente atît ale fazei solide (sub formă de pulberi fine), cît și ale celei lichide (sub formă de siropuri). Excipienții în cauză nu posedă proprietăți de turgesciere și se folosesc pentru a obține masa necesară a pilulelor. Zahărul mai poate fi utilizat pentru a micșora proprietățile elastice pronunțate ale maselor pilulare, precum și pentru a facilita dezagregarea lor în tractul gastrointestinal.

Amidonul pulbere se folosește ca excipient de consistență, pentru micșorarea elasticității și obținerea proprietății remarcabile de a favoriza dezagregarea.

Dextrina este un produs al hidrolizei incomplete a zahărului. Ea turgesciază nelimitat, formează cu apa soluții macromoleculare vîscoase, cleioase.

Soluțiile dextrinei (10—20%) posedă proprietăți de aglutinare foarte puternice, mai mari chiar decît ale extractelor dense, îndeosebi în prezența zahărului.

Dextrina este și un foarte bun emulgator, oferind posibilitatea de a obține mase pilulare cu o plasticitate scontată, din substanțe

medicamentoase puternic hidrofobe cum ar fi mentolul, camforul, lichidele uleioase, dar are un neajuns: reţine cantităţi mici de apă, în urma cărui fapt masa pilulară se usucă repede.

Gumele (tragacanta şi arabică) turgesciază nelimitat, formînd cu apa soluţii macromoleculare vîscoase cu proprietăţi de aglutinare puternice. Se folosesc atunci cînd masa pilulară e de consistenţă moale şi nu e de dorit de a mări masa.

In stare uscată, gumele turgesciază, leagă cantităţi mari de apă, îndesesc masa pilulară moale. Ele turgesciază treptat şi, prin urmare, nu trebuie adăugate în cantităţi însemnate imediat: pilulele cu gume se usucă repede şi devin tari.

Gumele sînt incompatibile cu compuşii calciului, fierului, magneziului, deoarece ultimii formează săruri respective cu acizii din gume insolubile în apă: masa pilulară devine dură şi pierde capacitatea de dezagregare.

Gumele nu pot fi asociate cu pulberea de nalbă-mare, care conţine cantităţi însemnate de calciu.

Pulberile vegetale. Pentru prepararea maselor pilulare se folosesc sub formă de pulberi fine următoarele pulberi vegetale: rădăcini de lemn dulce (Pulv. rad. Glycyrrhizae), rădăcini de păpădie (Pulv. rad. Taraxaci), rădăcini de nalbă-mare (Pulv. rad. Althaeae), măceş (Pulv. fructus Rosae) etc. In temei, pulberile vegetale conţin substanţe macromoleculare, care turgesciază limitat (celuloză), precum şi zahăr, mucilagii, proteine, gume, pectine, care, după ce se extrag cu apă, trec în componenţa fazei lichide şi majorează proprietăţile aglutinante ale masei pilulare.

Indeosebi, cantităţi mari de pectină se află în pulberea de măceş. Pulberea de nalbă-mare conţine cantităţi mari de mucilag, elasticitatea lui fiind atît de pronunţată, încît poate forma mase pilulare de tipul cauciucului. Iată de ce pulberea dată trebuie asociată cu glicerol.

Pulberea de lemn dulce se foloseşte mai ales la prepararea maselor pilulare cu conţinut de substanţe medicamentoase hidrofobe. Mai des decît orice alte pulberi vegetale se întrebuinţează cele de nalbă-mare şi de lemn dulce. Pentru aglutinarea masei pilulare se folosesc, respectiv, extracte dense, care însă pot încetini dezagregarea pilulelor în tractul gastrointestinal.

Făina de grîu *(Farina Tritici)* are proprietăţi analoage cu ale amidonului; în plus, datorită glutenului, produce masă pilulară cu elasticitate pronunţată. Se foloseşte în proporţie de 2—10%.

Făina şi amidonul, asociate sau nu cu drojdie de bere, tragacanta, gumă arabică, desenzimată, zahăr, sirop, se utilizează ca excipienţi pentru pilulele cu rezine, balsamuri, uleiuri eterice etc. Formula după care se poate prepara un excipient din aceste pulberi vegetale cu calităţi bune este: făina — 30 g, drojdie de bere pulbere — 30 g, zahăr — 30 g, glicerol — 10 g. Cantitatea de făină peste 30% produce pilule care se dezagregă greu.

Argila albă *(Bolus alba)* şi aluminiul hidroxid

(Aluminii hydrooxydum seu Argila pura) sînt la fel utilizați destul de des în pilule.

Caolinul natural se purifică prin spălare și e folosit în practică asociat cu vaselină, pentru pilule ce conțin substanțe medicamentoase oxidante (argint nitrat, kaliu permanganat etc.). El este eficace și asociat cu parafină, stearină, precum și cu acizi grași superiori.

Aluminiul hidroxid proaspăt preparat (precipitare cu amoniac dintr-o soluție saturată de alaun) este foarte hidratat, conținînd aproximativ 80% apă. Are aspectul parafinei, se folosește ca excipient în cazul substanțelor oxidante.

Bentonitele *(Bentonitum)*. Acești compuși organici posedă un grad de dispersie mare, sînt hidrofili, chimic indiferenți și absorb avid apa. Intrucît se usucă ușor, în componența lor se încorporează apă glicerolică, care încetinește uscarea.

Sărurile de calciu ale bentonitelor comunică maselor pilulare elasticitate și plasticitate mai pronunțate decît sărurile de natriu, asigurînd concomitent o dezagregare satisfăcătoare. Vom menționa că este mai rațional de a folosi amestecul sărurilor de calciu ale bentonitelor cu lactoză, glucoză și caolină în raportul 1:1.

Excipienți moi. Pentru prepararea pilulelor mai frecvent sînt utilizate extracte vegetale moi (de lemn dulce, odolean, păpădie, pelin etc.). Dintre ele, extractele prea vîscoase se diluează cu amestec de părți egale de apă și glicerol. Deși pilulele aglutinate cu extracte vegetale se întăresc cu timpul, în organism ele dezagregă bine.

Extractele vegetale asociate cu pulbere de lemn dulce produc masă pilulară bună, iar cu mucilagii, sirop formează uneori pilule care dezagregă greu.

Extractele de odolean și pelin se prescriu în pilule, precum și în calitate de substanțe medicamentoase și nu pot fi pe deplin considerate excipienți, favorizînd într-o oarecare măsură aglutinarea. Dacă nu se obține o masă pilulară corespunzătoare, se adaugă alți excipienți potriviți, pentru a nu spori cantitatea de extract terapeutic activ și a nu modifica dozele.

Excipienți lichizi. Din acest grup fac parte: apa purificată, etanolul, glicerolul, siropurile.

Apa purificată *(Aqua purificata)* contribuie la anumite cazuri la aglutinare (de exemplu, masa pilulară preparată numai cu apă devine după uscare fărîmicioasă). Se folosește apa purificată mai ales pentru obținerea masei pilulare din substanțe medicamentoase higroscopice și care rețin umiditatea. Ea transformă în geluri substanțele pe care le îmbibă, însă constituie un mediu prielnic pentru interacționarea componentelor.

Alcoolul etilic *(Spiritus aethylicus)* se folosește la dizolvarea unor substanțe medicamentoase sau excipienți pentru a facilita dispersarea în amestec a componentelor, precum și ca agent de umectare, iar alcoolul diluat, de concentrații diferite, mai ales la prepararea pilulelor cu rezine sau gumerezine. Uneori, alcoolul se amestecă cu un mic procent de glicerol.

Cantitățile mari de alcool duc la pierderea plasticității și transformarea masei pilulare într-un lichid vîscos.

Glicerolul *(Glycerolum)* are capacități de dizolvare apropiate de cele ale apei și etanolului. Cu componentele prescrise în pilule produce o masă plastică. Se folosește sub formă de amestec cu apă în părți egale *(Aqua glycerolica)* proaspăt preparată.

Pilulele preparate cu glicerol, din cauza higroscopicității, se usucă mult mai încet, păstrînd mai îndelungat capacitatea de a dezagrega în apă sau în secrețiile gastrointestinale. Ele nu pot fi drajefiate, deoarece absorbind apa din înveliș provoacă desfacerea stratului de drajefiere.

In afară de apă, glicerolul se asociază cu o serie de componente, cum ar fi siropul, tragacanta, glucoza, drojdia de bere uscată, cu care formează excipienți moi, vîscoși.

Siropul de zahăr *(Sirupus simplex)* are proprietăți aglutinante, favorizează dezagregarea pilulelor în stomac. Masa pilulară se usucă greu; în cantități mari și mai ales în prezența unor substanțe higroscopice, masa aglutinată cu sirop de zahăr devine moale.

Siropul de zahăr poate fi amestecat cu lactoză sau glucoză, cu lactoză și gumă arabică, care măresc capacitatea de aglutinare și dezagregare a pilulelor.

Se folosește de asemenea și apa zaharată *(Aqua saccharata)*, alcătuită din părți egale de sirop de zahăr și apă, mai ales la diluarea maselor foarte dense cu conținut de extracte.

Argumentarea teoretică a proprietăților masei pilulare

Bazele teoretice ale formării masei pululare au fost elaborate în anii douăzeci ai sec. XIX de către savantul german I. Waihgerz. Masa pilulară prezintă, conform formulării sale, un aluat plastic sub formă de suspensie sau emulsie concentrată obținută în mediu lichid, cu viscozitate avansată, de tipul gelului. Fiind incomplete, dar în principiu adevărate, concepțiile acesteia au fost tratate ulterior în unele m nuale de tehnologie incorect: proprietățile masei pilulare, plasticitatea și elasticitatea ei erau analizate aparte, în urma cărui fapt au luat naștere o separare metafizică a excipienților pilulari în plastificatori și elastificatori.

La concret, prin plasticitate se subînțelege fluiditatea corpurilor elastice care rezultă în urma acțiunii forțelor externe. Plasticitatea maselor pilulare este condiționată de componența și structura lor. In componența maselor pilulare sînt prescrise pulberi fine, care se aglutinează ulterior într-o masă plastică sub formă de aluat, folosind în acest scop un lichid dens.

Masa pilulară poate fi concepută ca sistem dispers specific, anume — ca o suspensie cu concentrație sporită într-o cantitate minimă de mediu lichid mobil.

Particularitatea pilulelor ca sisteme disperse constă în faptul că

faza dispersată e prezentă în cantităţi mari, particulele acesteia ocupînd un volum considerabil al masei pilulare şi fiind situate una faţă de alta la distanţe foarte mici (zecimi de micron).

Umectarea poate fi considerată drept caz particular al procesului de absorbţie ce duce la orientarea bine determinată a moleculelor lichidului de suprafaţa de contact dintre faze şi la formarea unui strat de difuzie solvatat.

Peliculele subţiri ale mediului dispersant în suspensiile concentrate pot fi considerate sisteme interne, unite între ele prin intermediul straturilor solvatate. Proprietăţile moleculelor ce influenţează fluiditatea lichidelor în aceste sisteme sînt parţial micşorate.

Peliculele lichide în suspensiile concentrate pot fi considerate formaţiuni cvasicristalice, care posedă o anumită elasticitate şi se opun efectului de deplasare a particulelor una faţă de alta. Acest efect de deplasare este cu atît mai mare cu cît sînt mai mari viteza şi puterea de orientare şi cu cît mai mică e grosimea peliculei.

Forţele neînsemnate nu sînt suficiente pentru a condiţiona în pilule deplasarea particulelor una faţă de alta. Cantitatea fazei lichide în ele este foarte neînsemnată şi nu este incontinuă, aflîndu-se sub formă de pelicule subţiri între particulele fazei solide, pe care le aglutinează într-un tot întreg concomitent separîndu-le.

Suspensiile concentrate (de tipul aluatului) se deosebesc esenţial de suspensiile lichide prin faptul că în primele ambele faze se află în stare dispersată, faza solidă fiind dispersată multilateral (în lungime, înălţime, grosime), în timp ce faza lichidă (mediul dispers) este dispersată unilateral (în grosime).

Prezenţa peliculelor lichide în mediul particulelor fazei solide a pilulelor comunică acestor particule posibilitatea de a se deplasa una faţă de alta şi, ca rezultat, masa pilulară poate fi modelată aplicînd forţa. Proprietatea suspensiilor concentrate de a se opune acţiunii forţelor neconsiderabile se datorează proprietăţilor structurii interne a peliculelor subţiri de lichid.

La obţinerea suspensiilor stabile, pentru a face legătură între particulele solide şi lichide, sînt necesare forţe considerabile. Prin urmare, faza lichidă trebuie să posede afinitate sporită faţă de faza solidă. Proprietatea se realizează prin selectarea corespunzătoare a agenţilor de umectare.

Condiţiile de calitate a pilulelor sînt următoarele: forma sferică regulată şi masă egală (devierea în masă a unei pilule nu va depăşi ±5%); suprafaţa uscată netedă; posedarea unui anumit grad de cedare a substanţelor medicamentoase; nemodificare a formei la păstrare; omogenitate în secţiune; capacitate de dezagregare în tractul gastrointestinal al organismului omenesc.

Farmacopeea prevede următoarea probă de determinare a timpului de dezagregare a pilulei: într-un balon de formă conică, de 100 ml, se introduc 1—2 pilule, peste care se toarnă 50 ml apă purificată, la temperatura 37°C, sau soluţie de acid clorhidric 0,5%. Pilulele se lasă în lichid pentru o oră, rotind balonul de 1—2 ori pe se-

cundă, fără a-l agita. Dacă pilulele corespund cerințelor Farmacopeii, timp de o oră ele trebuie să se desfacă sau să se înmoaie într-atît, încît, fiind apăsate cu o baghetă de sticlă cu capăt plat, să se deformeze ușor, nucleul rămînînd intact.

Prepararea pilulelor

Amestecul de substanțe medicamentoase și excipienți este transformat la prepararea pilulelor într-o masă plastică cu anumit conținut de umiditate, fiind distinse următoarele operații: pregătirea și amestecarea ingredientelor; obținerea masei pilulare; transformarea masei pilulare în magdaleon și tăierea acestuia; modelarea pilulelor; acoperirea suprafeței pilulelor cu pulberi sau pelicule. Prelucrarea substanțelor medicamentoase sub formă de pilule depinde de proprietățile fizico-chimice ale substanțelor și excipienților. În raport cu aceste componente, poate fi influențată calitatea masei pilulare, transformată apoi în pilule, precum și capacitatea de dezagregare a ultimelor.

Masa pilulară constituie o pastă vîscoasă și, indiferent de componentele ei, este considerată dispersie de solid în solid și, mai des, de solid în lichid. Particulele sistemului sînt aglutinate într-o pastă plastică și elastică, încît ea poate fi prelucrată ușor în pilule.

Masa pilulară este considerată plastică atunci cînd este maleabilă, modelabilă și elastică, păstrînd forma ce i se dă. De fapt, aceste două caracteristici nu pot fi delimitate: dacă masa pilulară va fi numai plastică, orice forță mecanică sau chiar numai propria ei masă va deforma pilula, iar dacă masa pilulară va fi prea elastică, ea nu va putea fi rulată în magdaleon, întrucît acesta se va restrînge ca un resort, fără a căpăta forma și lungimea necesare, iar pilulele nu vor putea fi tăiate corect.

Ingredientele (substanțele medicamentoase) solide se amestecă în pilule conform regulilor generale de preparare a pulberilor, scopul principal fiind obținerea unei mase omogene. Dacă în componența pilulelor sînt prescrise substanțe cu acțiune puternic activă sau toxică, ele se dizolvă prealabil în apă sau etanol. Substanțele medicamentoase toxice insolubile în apă se încorporează în masa pilulară sub formă de pulberi titrate.

Cantitatea necesară de excipient se adaugă în pilule dependent de proprietățile substanțelor medicamentoase (umiditatea, caracterul liofil și liofob, temperatura de topire etc.), în porțiuni mici, pînă la aglutinare și obținerea consistenței și elasticității necesare. Cînd masa pilulară este prea moale, se adaugă excipient solid, la fel puțin cîte puțin, pentru a obține consistența dorită.

Componentele solide cristaloide și liofile nu pot forma masă pilulară plastică, de aceea se adaugă excipienți cu calități adezive sau liofili, care favorizează aderarea și aglomerarea, formînd o masă pilulară ce poate fi modelată în pilule. Dacă se folosesc numai substanțe liofile, se obține o masă pilulară ce se prelucrează greu în pilule, acestea deformîndu-se la modelare și chiar imediat după prepa-

rare. Adaosul de substanţe liofobe şi cristaloide fin pulverizate modifică plasticitatea şi elasticitatea masei pilulare, împiedicînd astfel deformarea pilulelor.

Substanţele medicamentoase solide sau lichide, slab liofile sau liofobe, lipsite de proprietăţi plastice sau elastice, se amestecă cu excipienţi moi sau cu soluţii hidrofile, coloidale (mucilagii). Amestecul substanţelor medicamentoase şi excipienţii lor se malaxează uşor, pînă la obţinerea unei mase pilulare plastice.

Substanţele auxiliare se adaugă pe rînd în cantităţi mici: dacă masa nu e suficient de vîscoasă, se adaugă puţin cîte puţin substanţe aglutinante, iar dacă ea este prea moale — se includ excipienţi consistenţi. In procesul malaxării se produce o cantitate de căldură foarte mică, ceea ce acţionează uneori favorabil formarea şi malaxarea masei pilulare (masa se înmoaie şi, ca urmare, amestecarea se realizează uşor şi bine). Malaxarea se consideră terminată atunci cînd masa are aspect omogen în secţiune, este plastică, suficient de elastică, vîrtoasă, nelipicioasă şi se dezlipeşte uşor de mojar şi pistil. Masa pilulară prea moale în stare de repaus se aplatizează şi este prea adezivă, lipindu-se de mînă, mojar, pistil.

Omogenizarea masei pilulare se realizează în procesul malaxării, fiind apreciată apoi prin secţionarea masei pilulare (sau pilulelor) cu un cuţit. Amestecul trebuie să fie bine dispersat, suprafaţa la secţiune uniformă; în caz contrar malaxarea se continuă pînă la omogenizare suficientă.

Masa pilulară finită se cîntăreşte şi se notează pe reţetă, cerinţa fiind determinată de faptul ca la o eventuală repetare să se obţină pilule cu aceleaşi caracter, mărime şi masă. Ea se transformă în magdaleon, se taie şi se rotunjeşte în pilule folosind pilularul (fig. 97). Masa pilulară se transformă într-un cilindru-magdaleon subţire, care se rulează pe placa pilularului cu ajutorul riglei de lemn (fig. 98). Pentru a evita aderarea magdaleonului, pe placă se aşterne un strat de pulbere (licopodiu, argilă albă). Magdaleonul

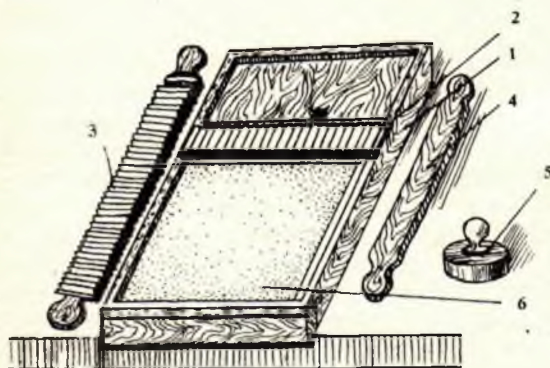


Fig. 97. Pilular:

1 — suport; *2* — cuţit inferior; *3* — cuţit pentru taiere şi rulare; *4* — riglă de lemn; *5* — rotunjitor de pilule; *6* — placă de sticlă cu suprafaţa mată.

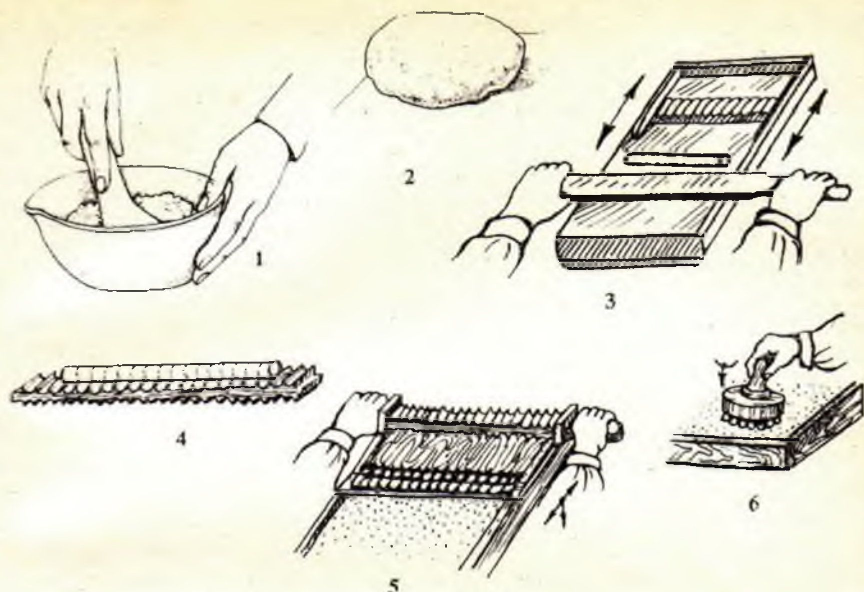


Fig. 98. Etapele procesului tehnologic de preparare a pilulelor:
1 — amestecarea ingredientelor şi obţinerea masei pilulare; *2* — masa pilulară rezultată; *3* — modelarea magdaleonului; *4* — divizarea magdaleonului; *5* — tăierea magdaleonului şi rularea pilulelor; *6* — rotunjirea pilulelor

se rulează pînă se capătă lungimea corespunzătoare numărului necesar de pilule. Masa pilulară cu conţinut de substanţe colorante sau cu miros specific puternic nu se va rula direct pe placa pilularului, ci pe hîrtie pergaminată sau pe placă de sticlă.

Magdaleonul se taie în pilule cu pilularul, care prezintă o placă dreptunghiulară de lemn lustruit şi o pereche de rigle-cuţite de metal. Pe laturile plăcii, în lungul ei şi la aceeaşi înălţime faţă de suprafaţa plăcii (8,5—10 mm), sînt fixate lame metalice care nu permit cuţitului mobil, în mişcarea care i se dă, a se deplasa lateral. Un cuţit este fixat intr-o scobitură pe placa pilularului, celălalt este mobil şi dotat la capete cu mînere. Cuţitele au pe ambele feţe şanţuri longitudinale, semicilindrice, paralele, egale, terminate printr-o muchie tăioasă. Prin suprapunerea celor două rigle-cuţite rezultă cilindre, în spaţiul cărora se taie pilulele, diametrul şanţurilor fiind stabilit astfel ca să se poată obţine pilule de volum egal şi cu masă determinată (0,05, 0,125, 0,250, 0,500 g).

Există o relaţie matematică între grosimea magdaleonului şi diametrul şanţului cuţitelor, respectiv al pilulelor: diametrul magdaleonului trebuie să fie cu aproximativ 1/5 mai mic decît distanţa dintre crestele cuţitelor pilularului. Cînd diametrul magdaleonului depăşeşte dimensiunile descrise, la tăierea lui se obţin fragmente plate (colier), neseparate, iar cînd acesta are un diametru mic, rezultă cilindre mici, care sînt rotunjite apoi manual.

Inainte de tăierea magdaleonului, cuţitele se potrivesc astfel ca scobiturile semicilindrice şi semnele indicatoare să se suprapună fix: dacă cuţitele sînt suprapuse greşit, pilulele la tăiere vor fi diformate. Magdaleonul se aşază pe cuţitul inferior, deasupra lui se mişcă înainte şi înapoi cuţitul mobil, apăsînd uşor şi gradat pînă ce se taie toate pilulele. In majoritatea cazurilor, pilulele tăiate nu sînt sferice, de aceea este necesară rotunjirea lor cu ajutorul unui disc de lemn cu margine îngustă şi proeminentă şi cu spaţiu de rotunjire, depedent de volumul pilulelor. Dimensiunea marginii rotunjitorului trebuie să fie ceva mai mică decît diametrul pilulelor, pentru a se evita frecarea discului de placa pilularului şi pentru a putea realiza rotunjirea fără risc de împrăştiere.

Rotunjirea masei pilulare se efectuează prin mişcări de rotire a discului apăsînd foarte uşor. Pentru a împiedica lipirea pilulelor între ele, ultimele se rotunjesc în prezenţa pulberii de licopodiu. Mărimea pilulelor depinde de spaţiul dintre cuţite şi diametrul şanţurilor.

Pilule preparate prin picurare sau prin topire şi turnare în tipare. La prepararea pilulelor prin metodele sus-numite se folosesc grăsimi hidrogenate, polietilenglicoli 4000, iar ca lichide în care se picură masa pilulară (lichide pentru răcire) — apă, alcool diluat, eter de petrol etc., aplicînd un dispozitiv special de picurare (fig. 99).

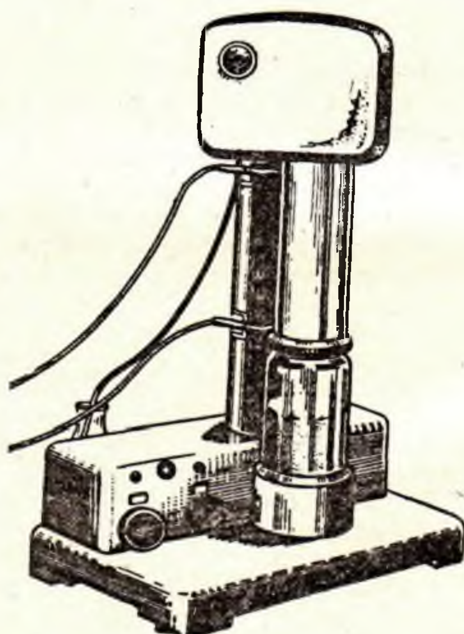


Fig. 99. Dispozitiv de preparare a pilulelor prin metoda picurării

Tehnica de lucru, în cazul preparării pilulelor prin picurare, constă în obținerea masei pilulare cu excipienți grași și substanțe medicamentoase solide dispersate sub formă de suspensie. Masa pilulară semisolidă (caldă) se picură într-un lichid nemiscibil cu ea, bine răcit: picăturile sferice se solidifică repede în el. Diametrul canalului de curgere a masei pilulare fluidificate poate fi reglat depedent de mărimea pilulelor. Ultimele se spală de lichidul în care s-au solidificat, apoi se usucă.

Prepararea pilulelor prin picurare impune selectarea excipientului, a lichidului de răcire, a temperaturii, precum și a vitezei de curgere a masei pilulare. Procesul de topire a amestecului componentelor și de turnare în tipare este similar cu cel aplicat la prepararea supozitoarelor. Poate fi obținută masă pilulară cu excipienți hidrofili (polietilenglicoli 4000, glicerogel de gelatină), precum și cu excipienți hidrofobi (uleiuri hidrogenate de amigdale, bumbac, sesam, floarea-soarelui etc.).

Acoperirea pilulelor. Procesul în cauză are drept scop de a da pilulelor aspect estetic, de a împiedica lipirea lor între ele, de a masca în caz de necesitate gustul și mirosul neplăcut, de a le proteja contra contactului cu agenții atmosferici asigurînd conservarea, de a le dirija acțiunea, resorbția etc. Acoperirea pilulelor cu pulberi, sau conspergarea, poate fi realizată concomitent cu operația de rotunjire a lor.

Mai frecvent, pentru conspergare sînt folosite licopodiul, pulberile foarte fine de lemn dulce, nalbă-mare, mai rar lactoza și caolinul. Dacă în rețetă nu este indicată pulberea pentru conspergarea pilulelor, obișnuit se folosește licopodiul (0,75—1,0 g la 30 de pilule), iar cînd pilulele conțin substanțe medicamentoase care se descompun ușor ca, de exemplu, kaliu permanganat, argint nitrat, se aplică caolinul. Suprafața pilulelor în ultimul caz trebuie să fie uscată, altfel caolinul se va umezi și le va da un aspect pătat. Pulberea cu care s-a înfăptuit conspergarea pilulelor se menționează pe rețetă și signatură.

Conform indicațiilor medicului, pilulele pot fi acoperite cu învelișuri de componență diferită, mai ales cînd este nevoie de a neutraliza mirosul și gustul neplăcut al lor sau de a proteja de acțiunea substanțelor medicamentoase pe care acestea le conțin cavitatea bucală, mucoasele unor organe, dinții etc. Uneori, prin acoperire, se urmărește scopul de a prelungi acțiunea pilulelor în organism (bunăoară, în cazul benzilpenicilinei) sau de a împiedica dezagregarea lor în stomac (de exemplu a substanțelor medicamentoase cu acțiune antihelmintică).

Substanțele folosite la acoperirea pilulelor nu trebuie să reacționeze cu substanțele medicamentoase prescrise în componența pilulelor, învelișurile pilulelor satisfăcînd următoarele cerințe: să nu se topească la temperatura camerei; să acopere pilulele cu un strat neted și uniform; să adere bine la suprafața pilulelor și în același timp să nu fie sfărîmicioase (la presare ușoară să nu se ivească fisuri); să posede anumită elasticitate.

Pentru a masca gustul neplăcut al pilulelor, se folosesc mai ales zahărul, amestecul de zahăr cu amidon și ciocolată, care le mai conferă și stabilitate sporită. Finilsalicilatul, acidul stearic și alte substanțe prelungesc acțiunea pilulelor și evită dezagregarea lor în stomac. Pilulele care necesită straturi protectoare trebuie să aibă consistență tare, să fie bine uscate și modelate minuțios, astfel ca suprafața lor să fie absolut netedă.

Acoperirea pilulelor cu zahăr se înfăptuiește în felul următor: pilulele tari și bine uscate se umectează cu o cantitate mică de mucilag de gumă arabică și se introduc brusc într-o cutie sferică sau într-un borcănaș cu amestec din părți egale de pulbere fină de zahăr și amidon: cutia sau borcanul se închid și se rotesc energic cîteva minute. Dacă învelișul obținut este prea subțire sau neuniform, operația se repetă. Pentru a obține pilule cu suprafață poleită, ele se modelează minuțios pe pilular cu cantități mici de talc.

Acoperirea pilulelor cu fenilsalicilat (salolarea) se realizează cu soluție eterică de fenilsalicilat sau cu fenilsalicilat topit. Pilulele, uscate la suprafață, se aduc într-o capsulă și se agită cu soluție eterică de fenilsalicilat (fenilsalicilat 2,0 g, tanină 0,5 g, eter sau alcool 10,0 g), apoi se lasă la aer, ca să se evapore eterul. Operația se repetă pînă ce stratul protector este suficient de gros.

Tanina în acest amestec se folosește pentru a favoriza adeziunea fenilsalicilatului și a diminua viteza de evaporare a eterului; cînd ultimul se evaporă prea repede, fenilsalicilatul recristalizează, iar învelișul crapă. Fenilsalicilatul fluidificat prin încălzire tinde spre recristalizare, de aceea cristalele trebuie să fie foarte mici (microcristale) și aderente de suprafața pilulelor — contrar, pilulele pot să se desfacă mai înainte decît e necesar.

Acoperirea pilulelor cu cheratină (cheratinizarea). In cazul pilulelor ce conțin săruri alcaline sau pancreatină se folosește soluție alcalină de cheratină (cheratină 7,0 g, soluție de amoniac 50,0 g, alcool 43,0 g; cheratina se digeră în amoniac, amestecul se filtrează, se adaugă alcoolul). Pentru a înveli cu cheratină pilule ce conțin săruri de argint, mercur sau substanțe medicamentoase cu caracter acid se aplică soluție acidă (cheratină 7,0 g, acid acetic glacial 100,0 g; se dizolvă la cald, la baie de apă).

Pilulele cu suprafața uscată se acoperă mai întîi cu un strat fin de unt de cacao în soluție eterică sau cu colodiu. Astfel acoperite, ele se agită într-o capsulă cu soluție alcalină sau acidă de cheratină, apoi se usucă. Operația se repetă de 5—6 ori, pentru a realiza o peliculă continuă și uniformă.

Cheratinizarea durează mult, deoarece pilulele se usucă foarte încet, solventul volatilizîndu-se greu. Pilulele acoperite cu strat protector se eliberează din farmacie fără a fi conspergate cu pulberi.

Pilule fără substanțe auxiliare. Pilulele pot fi preparate și fără a folosi substanțe auxiliare, mai ales atunci cînd substanțele medicamentoase posedă proprietăți hidrofile puternic pronunțate și formează cu apa mase cu plasticitate necesară.

Exempli causa: **Rp.:** *Atropini sulfatis 0,02*
Calcii glycerophosphatis 4,0
M. u. f. pilulae N 30
D. S. *Intern, cîte o pilulă de 3 ori/zi.*

Forma prescrisă prezintă pilule polifazice (soluţie, suspensie), ce conţin o substanţă toxică, prescrisă în cantitate mai mică de 0,05 g, de aceea folosim pulbere titrată de atropină sulfat, precum şi excipient hidrofil (calciu glicerofosfat).

Atropina sulfat face parte din substanţele medicamentoase toxice (lista *A*), de aceea e necesar de a verifica prealabil dozarea. După verificare, atropina, sub formă de pulbere titrată (1:10), se dizolvă într-o cantitate minimă de apă purificată şi se amestecă minuţios cu calciu glicerofosfat. La amestecul rezultat se adaugă treptat apa glicerolică. Pilulele finite se conspergă cu argilă albă. Se eliberează sigilate, cu signatură. Se etichetează pentru uz intern, cu menţiunea: «A se comporta cu precauţie!».

Pilule cu substanţe medicamentoase insolubile sau greu solubile în apă. La prepararea masei pilulare din substanţe medicamentoase solide insolubile sau greu solubile în apă se adaugă substanţe auxiliare, care comunică masei pilulare o anumită consistenţă şi un grad necesar de aglutinare.

Cînd avem reţete în care sînt prescrise substanţe medicamentoase toxice sau puternic active, se verifică în primul rînd dozele maxime. Dozele depăşite, fără menţiunea *sic volo* se reduc conform prevederilor Farmacopeii.

Cantităţile de substanţe medicamentoase toxice sub 0,05 g se cîntăresc sub formă de pulbere titrată. Pentru ca substanţele medicamentoase toxice sau puternic active să se distribuie uniform în masa pilulară, ele se dizolvă prealabil în cantităţi minime de apă sau etanol. Cele insolubile se dispersează în amestecul celorlalte componente, ca la prepararea pulberilor compuse.

Preparînd pilule cu substanţe medicamentoase toxice sau mirositoare, se vor folosi pilulare separate, cu inscripţiile respective. Substanţele auxiliare se vor introduce în cantităţi minime, pentru a obţine pilule cu masă cît mai mică, dar nu mai mici de 0,1 g fiecare.

Cantitatea de extract dens care se adaugă constituie de obicei aproximativ 1/4 din masa amestecului pilular presupusă, iar pulberea vegetală — diferenţa dintre masa amestecului şi masa celorlalte ingrediente care o compun.

Extractul uscat se ia în cantitate mai mică (1/6 din masa amestecului pilular presupus), iar masa pilulară se amestecă cu apă purificată sau glicerolică, în proporţia 10%—30% din masa extractului uscat. In cazul pulberii vegetale, ultima constituie diferenţa dintre masa amestecului pilular presupus şi masa extractului uscat plus cantitatea apei purificate sau glicerolice.

Exempli causa: **Rp.:** *Acidi arsenicosi anhydrici 0,03*
Ferri lactatis 3,0
Extracti et pulveris rad. Glycyrrizae q. s.

U. f. pilulae N 30
D. S. *Intern, cîte o pilulă de 3 ori/zi.*

Forma medicamentoasă de față prezintă pilule cu conținut de substanță medicamentoasă toxică (acid arsenios anhidru) insolubilă în apă, precum și o substanță medicamentoasă hidrofilă insolubilă (fier lactat) și extract de pulbere vegetală.

Acidul arsenios anhidru face parte din substanțele medicamentoase deosebit de toxice, de aceea se verifică prealabil corectitudinea dozării. Substanțele medicamentoase sînt prescrise pentru toată masa pilulară; prin urmare, fiecare pilulă trebuie să conțină acid arsenios anhidru 0,001 g și fier lactat 0,1 g. In cazul dat, amestecul pilular poate fi preparat cu masa 6,0 g (0,2×30), substanțele medicamentoase constituind circa 3,0 g. Deci, substanțele auxiliare se vor adăuga în cantitate aproximativ egală cu 3,0 g (6,0—3,0): pot fi luate 1,0 g extract uscat și 2,0 g pulbere de lemn dulce.

In mojar se introduc aproxmativ 0,3 g fier lactat, care se triturează, apoi se adaugă 0,3 g triturație de acid arsenios anhidru (1:10) și, în porțiuni mici, la triturare se adaugă cantitatea rămasă de fier lactat. Se adaugă la amestec 1,0 g extract uscat de lemn dulce și cîteva picături de apă glicerolică, apoi, la masa densă, în porțiuni mici,— pulbere de lemn dulce, pînă la obținerea unei mase de consistența aluatului care se înlătură ușor de pe pereții mojarului și pistilului.

Masa pilulară rezultată se colectează de pe pereții mojarului pe pistil, apoi se scoate cu ajutorul hîrtiei pergaminate sau spatulei, se cîntărește. Se înregistrează cantitatea masei pilulare pe rețetă și signatură, apoi masa se trece pe pilular, unde se modelează, și se taie magdaleonul în pilule. Ultimele se pun la uscat și, înainte de livrare, se conspergă cu licopodiu. Pilulele se livrează sigilate; se scrie signatura. Se etichetează pentru uz intern, cu mențiunile: «A se comporta cu precauție!», «A feri de copii!». Rețeta este restituită în farmacie, pentru evidență.

Pilule cu substanțe medicamentoase ușor solubile și delicvescente. Cînd se prescriu în componența pilulelor substanțe medicamentoase solubile în cantități mici, ultimele se dizolvă prealabil într-o cantitate minimă de apă, etanol sau glicerol. Dacă aceste substanțe sînt prescrise în cantități mari, ele nu se dizolvă, ci se introduc în componența masei pilulare ca substanțele medicamentoase insolubile.

E x e m p l i c a u s a: **Rp.:** *Kalii iodidi 2,0*
Extracti et pulveris rad. Glycyrrhizae q. s.
U. f. pilulae N 30
D. S. *Intern, cîte o pilulă de 3 ori/zi.*

Forma medicamentoasă prescrisă prezintă pilule cu conținut de kaliu iodid — substanță medicamentoasă ușor solubilă în apă și fotosensibilă, indicată în cantități însemnate.

Kaliul iodid, indiferent de faptul că este ușor solubil în apă, fiind prescris în cantitate mare se introduce în componența masei pi-

lulare similar substanţelor medicamentoase insolubile: 2,0 g kaliu iodid triturat în pulbere fină se amestecă cu extract dens de lemn dulce (circa 2,0 g). Amestecul rezultat se îndeseşte cu pulbere din rădăcini de lemn dulce pînă la obţinerea unei mase plastice. Înainte de livrare, pilulele se conspergă cu pulbere de lipocodiu, în recipient brun. Se etichetează pentru uz intern, cu menţiunea: «A feri de copii!».

Exempli causa: **Rp.:** *Iodi 0,02*
Phenobarbitali 0,4
Pulv. fol. Digitalis 1,0
Kalii iodidi 0,2
Extr. rad. Valerianae 4,0
M. u. f. pilulae N 40
D. S. *Intern, cîte o pilulă de 3 ori/zi.*

Forma medicamentoasă prescrisă în reţeta analizată prezintă pilule polifazice cu conţinut de substanţe puternic active: iod — practic insolubil în apă; fenobarbitalul — narcotizant, insolubil în apă; pulbere din frunze de digitală. Iodul şi kaliul iodid sînt substanţe fotosensibile, iar extractul de rădăcini de odolean e prescris în calitate de substanţă medicamentoasă.

O particularitate a acestor pilule constă în faptul că iodul nu trebuie să se afle în ele sub formă de microcristale, care irită mucomembrana stomacului, ci de soluţie de iod în soluţie de kaliu iodid.

In mojar se dizolvă, în cîteva picături de apă, kaliul iodid, apoi se dizolvă în această soluţie concentrată iodul. Se adaugă o cantitate neînsemnată de pulbere vegetală, totul se amestecă, apoi se adaugă fenobarbitalul şi pulberea de frunze de digitală. După amestecare minuţioasă, se introduc extractul dens de odolean şi pulberea din rădăcini de odolean, pînă la obţinerea unei mase pilulare plastice şi omogene.

Pilulele rezultate se rotunjesc cu ajutorul discului de lemn, apoi se usucă, se numără şi se conspergă cu pulbere de lipocodiu, în recipient brun. Se etichetează pentru uz intern, cu menţiunile: «A se comporta cu precauţie!», «A feri de copii!». Se livrează sigilate.

Pilule cu extracte în calitate de substanţe medicamentoase. Pilulele în componenţa cărora sînt prescrise extracte uscate în calitate de substanţe medicamentoase active pot fi preparate numai cu etanol, fără adăugarea altor substanţe auxiliare. Dacă în componenţa pilulelor intră numai extracte, fără pulberi vegetale, pentru a conferi masei pilulare plasticitatea necesară se adaugă pulberea respectivă.

Exempli causa: **Rp.:** *Extracti Belladonnae sicci 0,1*
Extracti Frangulae sicci 5,0
Radicis Rhei pulveratae 3,0
M. f. pilulae N 30
D. S. *Intern, cîte o pilulă de 3 ori/zi.*

Forma medicamentoasă prescrisă prezintă pilule cu extracte în calitate de substanţe medicamentoase, dintre care extractul de mătrăgună este o substanţă medicamentoasă cu acţiune puternic activă.

Prescripţia include pulbere vegetală, deci masa pilulară poate fi preparată numai cu etanol de concentraţie slabă. În mojar se triturează minuţios extractele uscate de cruşin şi mătrăgună. Se toarnă apoi cîteva picături de etanol 40% şi, apăsînd uşor pe pistil, astfel ca masa să nu se preseze în glomerule, se adaugă în porţiuni mici pulberea de revent. Dacă e necesar, se mai adaugă cu picătura etanol, pînă se obţine o masă pilulară de consistenţa aluatului.

La prepararea pilulelor pot fi prescrise în calitate de substanţe medicamentoase active atît extracte dense, cît şi lichide. În cazul extractelor dense se adaugă pulberi vegetale indiferente, iar în cazul celor lichide, dacă se prescriu în cantităţi considerabile, mai este necesară îngroşarea lor la baie de apă pînă la consistenţa extractului dens.

Pilule cu oxidanţi. Pilulele care conţin oxidanţi (kaliu permanganat, argint nitrat) nu se asociază cu excipienţi organici, deoarece pot avea loc interacţiuni urmate de descompunerea substanţelor active. De aceea, se folosesc astfel de excipienţi ca: caolin; bentonită; amestec de argilă albă şi bentonită (1:2); aluminiu hidroxid, apă (ca excipient lichid); uneori — vaselină, lanolină anhidră. Pilulele astfel preparate se conspergă cu caolină. Vom menţiona şi faptul că la prepararea pilulelor cu oxidanţi se folosesc mojare de porţelan şi pilulare cu cuţite din masă plastică.

Pilulele cu argint nitrat se prepară ferind substanţa medicamentoasă de descompunere. Pentru aceasta, deseori se prescriu şi cîteva picături de acid azotic diluat (2—3 la 0,1 g argint nitrat). Se recomandă la fel de şters mojarul şi pistilul cu vată îmbibată în acid azotic diluat.

Pentru aglutinarea masei pilulare, poate fi folosită apă sau glicerol chimic pur. Nu se recomandă folosirea glicerolului ce corespunde cerinţelor farmacopeice, deoarece el conţine acroleină care posedă proprietăţi reducătoare, în urma cărui fapt pilulele se vor înnegri şi vor elimina argint metalic.

Pilulele cu kaliu permanganat necesită alt mod de preparare. Se ştie că kaliul permanganat se descompune uşor în prezenţa substanţelor organice, cu formarea de mangan peroxid. Substanţa în cauză poate fi administrată în pilule atît în doze mici (0,01—0,02 g), cît şi în doze mari (pînă la 0,1 g pentru o singură dată). La prepararea pilulelor cu kaliu permanganat se foloseşte argilă albă.

Pilulele cu conţinut de kaliu permanganat în cantităţi mici au menirea de a acţiona în stomac, de aceea în calitate de substanţă aglutinantă se foloseşte apă purificată (nu se recomandă de întrebuinţat amestec de apă cu glicerol sau soluţii de gume). Iar pilulele care conţin doze mari de substanţă medicamentoasă trebuie să aibă acţiune de lungă durată, de aceea la prepararea lor se foloseşte lanolină anhidră, care la rece nu reacţionează cu oxidanţii. Pilulele obţinute astfel nu dezagregă în mediu apos, dar turgesciază şi se înmoaie puţin. Sub acţiunea perestalticii pereţilor intestinului ele se desfac şi cedează kaliul permanganat.

Pilulele cu kaliu permanganat trebuie să fie de culoare violetă-

întunecată. Culoarea brună a lor relevă faptul că substanța medicamentoasă s-a descompus. Înainte de livrare, pilulele finite se presară cu caolină.

Pilule cu uleiuri eterice și lichide uleioase. Pilulele cu substanțele medicamentoase hidrofobe lichide (uleiuri, balsamuri, amestecuri eutectice etc.) se prepară prin emulsionarea prealabilă a componentelor. Dintre substanțele auxiliare, în calitate de emulgator se folosesc extractul din rădăcină de lemn dulce, făina de grîu și pulberea fină de măceș.

Substanțele medicamentoase solide, atît cele solubile, cît și cele insolubile în apă și glicerol, se adaugă la emulsia finită.

Emulsionarea substanțelor hidrofobe lichide oferă posibilitatea de a obține pilule ușor dezagregabile. Substanțele medicamentoase fin dispersate se absorb bine, iritarea mucomembranelor gastrice fiind astfel redusă.

Exempli causa: **Rp.:** *Olei Terebinthinae 3,0*
Extracti et pulveris rad. Glycyrrhizae q. s.
U. f. pilulae N 60
D. S. *Intern, cîte o pilulă de 3 ori/zi.*

Forma medicamentoasă prescrisă în această rețetă prezintă pilule cu conținut de lichid uleios volatil (ulei de terebentină).

După emulsionarea lichidelor uleioase cu extract uscat de lemn dulce, substanțele se iau aproximativ în următoarele proporții: extractul uscat de lemn dulce în calitate egală cu cea a lichidului hidrofob, glicerolul — jumătate din cantitatea lichidului hidrofob, apa — aproximativ 1/4 din cantitatea lui.

Conform prescripției, 3,0 g extract uscat de lemn dulce se triturează la mojar, se adaugă apoi 1,5 g glicerol și 0,75 g apă purificată. Totul se amestecă bine pînă la obținerea unei mase dense, la care se adaugă în porțiuni mici 3,0 g ulei de terebentină, continuînd emulsionarea energică pînă la obținerea emulsiei.

Cu ajutorul unei picături de apă, se verifică dacă emulsia este gata: dacă uleiul de terebentină este emulsionat complet, picătura de apă se împrăștie liber pe suprafața emulsiei. La emulsie se adaugă pulberea de lemn dulce, pînă la obținerea unei mase de consistența aluatului. Masa pilulară se împarte prin cîntărire în două părți egale, preparînd apoi din fiecare cîte 30 de pilule. Dat fiind că uleiul de terebentină este volatil, pilulele se livrează în borcănașe ermetic închise.

Exempli causa: **Rp.:** *Chlorali hydrati*
Camphorae aa 1,0
U. f. pilulae N 30
D. S. *Intern, cîte o pilulă de 3 ori/zi.*

Forma medicamentoasă prescrisă prezintă pilule cu conținut de substanțe medicamentoase puternic activă (cloralhidrat) și volatilă (camfor), care formează un amestec eutectic.

Cloralhidratul și camforul se triturează într-un mojar de porțelan, ușor, pînă la obținerea amestecului eutectic, la care se adaugă

2,0 g extract uscat de lemn dulce, 1,0 g glicerol și 0,5 g apă. Totul se emulsionează; emulsia rezultată se îndeasă cu pulbere de lemn dulce, pînă la obținerea unei mase de consistența aluatului.

Vom menționa, spre sfîrșit, că la prepararea pilulelor este necesară respectarea strictă a cerințelor igienice:

miinile farmacistului și pilularul trebuie să fie curate;

pilularul trebuie șters prealabil cu un șervețel de tifon îmbibat cu alcool sau amestec de alcool și eter, iar după prepararea pilulelor — spălat minuțios cu apă caldă, săpun și uscat;

masa pilulară se trece din mojar pe pilular numai cu hîrtie pergaminată, cerința în cauză fiind valabilă și în cazul cînd e nevoie de a atinge magdaleonul.

Conservarea și perfecționarea pilulelor

Cauzele de alterări ale pilulelor se datorează agenților sau reacțiilor dintre componente. Pilulele pierd în timp umiditatea, se întăresc, influențînd astfel dezagregarea. Ele pot absorbi umiditatea din atmosferă, în urma cărui fapt se înmoaie, devin plate, procesul fiind accelerat și de căldură. De asemenea, pot surveni descompuneri și inactivări ale substanțelor medicamentoase.

Se păstrează pilulele în vase uscate, bine închise, la loc ferit de lumină, amestecate, de regulă, cu pulberi conspergante. Se expediază în cutii mici de carton sau material plastic, în care se adaugă o mică cantitate de pulbere conspergantă.

Pilulele cu conținut de substanțe medicamentoase volatile, mirositoare, higroscopice se păstrează în vase ermetic închise. Cele preparate pentru termen mare se verifică în fiecare lună privind gradul de dezagregare.

Ca formă medicamentoasă, pilulele pot fi perfecționate prin folosirea unui sortiment satisfăcător de excipienți pilulari (aglutinanți, dezagreganți, diluanți, de reținere a uscării). Sporirea procentului pilulelor în receptura magistrală poate fi atinsă prin prepararea acestora prin metodele de turnare, drajefiere.

CAPITOLUL 10.
FORME MEDICAMENTOASE STERILE ȘI PREPARATE ASEPTIC

Condiții aseptice de preparare necesită: formele medicamentoase injectabile, oftalmice, pentru nou-născuți și sugari, precum și cele cu antibiotice.

CREAREA CONDIȚIILOR ASEPTICE

Formele medicamentoase sterile se prepară în farmacii exclusiv în blocuri aseptice (fig. 100), care prezintă în ansamblu complexe distincte în activitatea farmaciilor. Blocul aseptic este compartimentat în camere pentru desfășurarea circuitului tehnologic: compartimentul de intrare și echipare, compartimentul de preparare a forme-

2,0 g extract uscat de lemn dulce, 1,0 g glicerol şi 0,5 g apă. Totul se emulsionează; emulsia rezultată se îndeasă cu pulbere de lemn dulce, pînă la obţinerea unei mase de consistenţa aluatului.

Vom menţiona, spre sfîrşit, că la prepararea pilulelor este necesară respectarea strictă a cerinţelor igienice:

miinile farmacistului şi pilularul trebuie să fie curate;

pilularul trebuie şters prealabil cu un şervețel de tifon îmbibat cu alcool sau amestec de alcool şi eter, iar după prepararea pilulelor — spălat minuţios cu apă caldă, săpun şi uscat;

masa pilulară se trece din mojar pe pilular numai cu hîrtie pergaminată, cerinţa în cauză fiind valabilă şi în cazul cînd e nevoie de a atinge magdaleonul.

Conservarea şi perfecţionarea pilulelor

Cauzele de alterări ale pilulelor se datorează agenţilor sau reacţiilor dintre componente. Pilulele pierd în timp umiditatea, se întăresc, influenţînd astfel dezagregarea. Ele pot absorbi umiditatea din atmosferă, în urma cărui fapt se înmoaie, devin plate, procesul fiind accelerat şi de căldură. De asemenea, pot surveni descompuneri şi inactivări ale substanţelor medicamentoase.

Se păstrează pilulele în vase uscate, bine închise, la loc ferit de lumină, amestecate, de regulă, cu pulberi conspergante. Se expediază în cutii mici de carton sau material plastic, în care se adaugă o mică cantitate de pulbere conspergantă.

Pilulele cu conţinut de substanţe medicamentoase volatile, mirositoare, higroscopice se păstrează în vase ermetic închise. Cele preparate pentru termen mare se verifică în fiecare lună privind gradul de dezagregare.

Ca formă medicamentoasă, pilulele pot fi perfecţionate prin folosirea unui sortiment satisfăcător de excipienţi pilulari (aglutinanţi, dezagreganţi, diluanţi, de reţinere a uscării). Sporirea procentului pilulelor în receptura magistrală poate fi atinsă prin prepararea acestora prin metodele de turnare, drajefiere.

CAPITOLUL 10.
FORME MEDICAMENTOASE STERILE ŞI PREPARATE ASEPTIC

Condiţii aseptice de preparare necesită: formele medicamentoase injectabile, oftalmice, pentru nou-născuţi şi sugari, precum şi cele cu antibiotice.

CREAREA CONDIŢIILOR ASEPTICE

Formele medicamentoase sterile se prepară în farmacii exclusiv în blocuri aseptice (fig. 100), care prezintă în ansamblu complexe distincte în activitatea farmaciilor. Blocul aseptic este compartimentat în camere pentru desfăşurarea circuitului tehnologic: compartimentul de intrare şi echipare, compartimentul de preparare a forme-

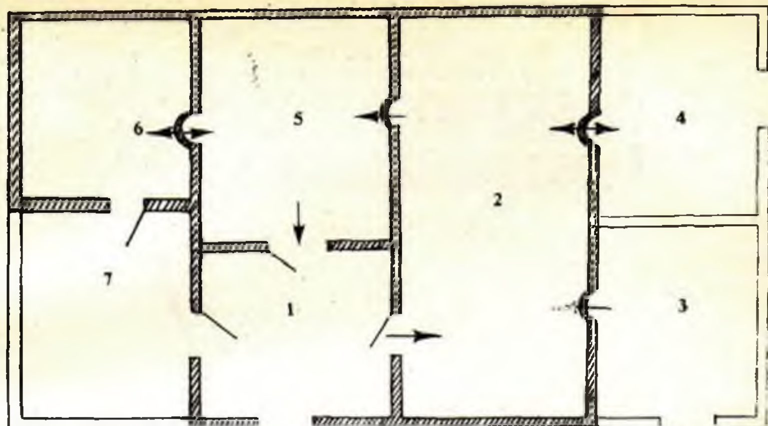


Fig. 100. Schema de comunicare a blocului aseptic cu alte compartimente:

1 — compartiment de intrare şi echipare; *2* — compartiment de preparare a formelor medicamentoase; *3* — spălător; *4* — compartiment analitic; *5* — compartiment pentru etanşare şi etichetare; *6* — compartiment pentru sterilizare; *7* — compartiment de preparare a apei pentru injecţii.

lor medicamentoase, compartimentul de sterilizare. Spaţiile pentru prepararea formelor medicamentoase sterile se stabilesc în corelaţie cu volumul de activitate a farmaciei, toate compartimentele avînd menirea să asigure funcţionalitatea optimă a procesului de preparare evitînd contaminarea microbiană.

Toate încăperile blocului aseptic trebuie să corespundă normelor tehnico-sanitare, iar pereţii lor să fie faianţaţi pînă la 2 m de la bază, restul suprafeţei lor, precum şi plafonul — vopsite în ulei.

Lămpile în blocul aseptic se instalează la 1,8—2 m de la podea. Printre ele distingem: iradiatori bactericizi fixaţi în perete, înzestraţi cu două lămpi din sticlă uviolă, cu capacitatea nominală 30 W; iradiatori bactericizi suspendaţi alcătuiţi din două lămpi bactericide ecranate şi două neecranate avînd capacitatea de 30 W fiecare (fig. 101).

În farmacii se folosesc de asemenea iradiatoare bactericide mobile de dimensiuni mici, înzestrate cu 6 lămpi bactericide avînd capacitatea nominală de 30 W fiecare. Aceste iradiatoare se folosesc numai în lipsa personalului.

Deoarece toţi iradiatorii cu gaze ultraviolete emană în mediul ambiant produse toxice (ozon, oxizi de azot etc.), în procesul funcţionării acestora este necesară ventilarea încăperilor.

Compartimentele blocului steril comunică între ele prin intermediul ecluzei, care împiedică impurificarea aerului din exterior. Podelele se acoperă în ele cu linoleum sau relinum, uşile şi ferestrele se ajustează bine, ca să nu aibă găuri, pentru a evita pătrunderea prafului.

Blocul aseptic este prevăzut cu instalaţii de ventilaţie şi aerisi-

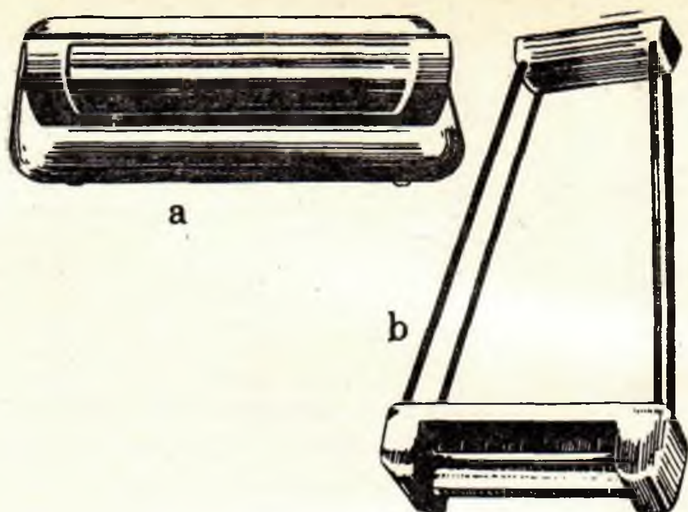


Fig. 101. Lămpi bactericide pentru sterilizarea aerului:
a — fixate de perete; *b* — suspendate de tavan

re. In scopul sterilizării aerului, compartimentul de preparare a apei pentru injecții și cel de sterilizare se înzestrează cu ventilație prin refulare și aspirație.

Pentru micșorarea la maximum a gradului de contaminare microbiană, în blocul steril se recomandă folosirea instalației de epurare a aerului mobil recirculatoare IEAMR-0,9 sau IEAMR-1,5. Cu același țel se montează lămpi bactericide cu sau fără ecran protector (iradiatori bactericizi ai aerului), reieșind din calculele 2—2,5 W la 1 m^3 de încăpere. Aceste lămpi se conectează cu 1—2 ore înainte de prepararea formelor medicamentoase injectabile, folosirea lămpilor cu ecran fiind mai convenabilă dat fiind că aerul poate fi sterilizat și în prezența personalului.

Activități contra poluării bacteriene și cu particule de praf a formelor medicamentoase injectabile trebuie întreprinse și de către personal. Astfel, farmacistul va purta încălțăminte specială (ciupici de piele și huse pentru încălțăminte), va îmbrăca halat chirurgical steril, bonetă, își va acoperi gura și nasul cu brasardă de tifon în patru straturi. Ultima se schimbă după fiecare 4 ore de lucru; tot echipamentul se sterilizează în conformitate cu cerințele Farmacopeii.

Pentru dezinfectarea mîinilor se folosesc soluții de etanol 80%, clorhexidină 0,5% preparată pe alcool 70%, cloramină B 0,5% (cînd lipsesc soluțiile de etanol sau clorhexidină mîinile se spală prealabil cu săpun, se curăță cu peria, apoi se șterg cu tampon de tifon îmbibat cu soluție de dezinfectant).

Este strict interzis a intra în blocul aspectic în echipament nesteril, precum și a ieși în afara lui în echipament steril.

Dereticarea curentă a blocului steril se înfăptuieşte nu mai rar de o dată pe schimb, cea generală — o dată în săptămînă, folosind agenţi de dezinfecţie: soluţie de cloramină B 1%, soluţie de cloramină B 1% cu adaos de 0,5—0,7% detergenţi *(Astra, Lotos, Novosti, Progress etc.)*. Poate fi folosită şi soluţia de hidrogen peroxidat 3% cu conţinut de 0,5% detergenţi.

CALITATEA SUBSTANŢELOR MEDICAMENTOASE

Substanţele medicamentoase folosite la prepararea medicamentelor trebuie să corespundă condiţiilor Farmacopeii sau normelor în vigoare (pentru substanţele ce nu sînt incluse în Farmacopee). Ele trebuie să fie pure, în scopul asigurării efectelor terapeutice constante, înlăturării reacţiilor secundare şi eventualelor combinaţii dintre impurităţile posibile din substanţele cu care ar fi asociate.

Uneori este necesar de a stabili condiţii de calitate diferite pentru una şi aceeaşi substanţă medicamentoasă folosită în două formulări diferite. Condiţiile cele mai riguroase privind stabilitatea sînt întîlnite la soluţiile apoase, mai ales cînd se aplică sterilizarea la temperaturi mari.

Astfel de substanţe medicamentoase ca calciul clorid, glucoza, magneziul sulfat, cafeina-natriu benzoat, hexametilentetramina, eufilina, gelatina etc. se supun unei purificări adăugătoare şi se livrează cu grad de purificare mărit, avînd inscripţia: «Valabil pentru prepararea medicamentelor injectabile».

Pentru un şir de substanţe medicamentoase trebuie să se cunoască exact gradul de hidratare (numărul de molecule de apă cristalizate), în scopul obţinerii concentraţiei prevăzute.

Substanţele medicamentoase folosite la prepararea soluţiilor injectabile sînt supuse unui control adăugător la puritate: de exemplu, se verifică lipsa de substanţe pirogene în glucoză, solubilitatea în etanol a calciului clorid şi conţinutul de fier în el, lipsa de amine, paraform şi săruri de amoniac în hexametilentetramină, precum şi lipsa de impurităţi organice în cafeina-natriu benzoat. Soluţia de cafeină-natriu benzoat, pe lîngă cele expuse, nu trebuie să se tulbure sau să formeze precipitat la încălzire timp de 30 min.

Magneziul sulfat se foloseşte numai dacă nu conţine mangan, iar eufilina trebuie să conţină o cantitate sporită de etilendiamină (22% în loc de 14—18%), fiind supusă unui control adăugător la solubilitate.

Natriul hidrocarbonat sub formă de soluţie 5% trebuie să corespundă cerinţelor adăugătoare la proba de limpezime.

Soluţia de gelatină medicinală 10% se supune controlului la pirogenitate.

Antibioticele se verifică privind pirogenitatea, toxicitatea şi lipsa substanţelor cu acţiune histaminică.

Atropina sulfat se va folosi numai de calitatea «pentru injecţii».

Substanţele medicamentoase întrebuinţate la prepararea soluţiilor injectabile se vor păstra în dulapuri aparte, în recipiente sterile

închise cu dopuri rodate. La umplerea recipientelor cu cantități noi de substanțe medicamentoase, primele se vor spăla minuțios de fiecare dată și se vor steriliza.

O cerință deosebită față de unele substanțe medicamentoase, precum și față de solvenți, este lipsa în ele a substanțelor pirogene, produse ale metabolismului și descompunerii microorganismelor și celulelor microbiene moarte. Chimic, pirogenele bacteriene prezintă substanțe macromoleculare (masa moleculară circa 8000; sînt de origine lipopoliglucidică, moleculele lor dimensionale fiind cuprinse între 50 nm — 1 μm).

Substanțele pirogene se împart în două grupe: exogene (în temei, bacterii) și endogene (celule-țesuturi). S-a stabilit că lipopoliglucidele sînt parte componentă a membranelor celulare ce poartă sarcini negative și că anume ele generează efectul pirogenic, în timp ce microorganismele care poartă sarcini pozitive nu conțin lipopoliglucide și nu sînt pirogene. Introduse în organism, substanțele pirogene duc la scăderea tensiunii arteriale, cianoză, frisoane, grețuri, vomitări, creșterea temperaturii corpului etc.

Substanțele pirogene sînt termostabile, solubile în apă și trec prin filtrele obișnuite, pot dializa, însă sînt reținute de ultrafiltre. Deși apa pentru injecții se obține prin distilare și poate conține aceste substanțe: ultimele nu sînt volatile, însă pot nimeri în colector cu picăturile de apă pe care le conțin vaporii.

Substanțele pirogene pot fi înlăturate din vehicul și substanțele medicamentoase prin metode fizico-chimice și chimice. Depirogenizarea poate fi înfăptuită atunci cînd lichidul este trecut prin dispozitivele de filtrare (coloanele de absorbție) cu agenți chimici (cărbune activat, celuloză, rășini schimbătoare de ioni), precum și prin membrane din acetați pentru ultrafiltrare de tipul *Vladipor*.

Apa pentru injecții poate fi purificată și cu ajutorul electrofiltrelor, utilizînd electrozi de argint și de staniu.

Principiul metodei chimice de purificare constă în descompunerea și oxidarea substanțelor pirogene cu hidrogen peroxidat, kaliu permanganat etc. Tuburile și vasele de sticlă se prelucrează cu soluție fierbinte acidulată de kaliu permanganat 1% timp de 25—30 min (pentru prepararea ei, la 10 părți de soluție kaliu permanganat 1% se adaugă 6 părți de soluție acid sulfuric 1,5%).

Substanțele pirogene pot fi degradate și prin iradiere cu raze ultraviolete.

Apa pentru injecții nu este singura sursă de substanțe pirogene. Ultimele pot fi prezente și în substanțele medicamentoase, precum și în recipientele folosite la prepararea formelor medicamentoase, în materialul de cauciuc întrebuințat la ambalarea acestora.

Conform datelor întîlnite în literatura de specialitate, controlului la pirogenitate sînt supuse formele medicamentoase lichide ce se introduc în organism în volume ce depășesc 10 ml, uneori — 5 ml. Aceasta se referă la soluțiile de glucoză, natriu clorid 0,9%, gelatină, soluțiile saline și substituentele sîngelui, ele fiind introduse în cantități mari.

Controlul pirogenității se înfăptuiește conform cerințelor Farmacopeii, aplicînd metoda biologică. Proba constă în urmărirea ridicării temperaturii la animalele de experiență după administrarea intravenoasă a unor soluții injectabile. Metoda însă nu caracterizează reacția din punct de vedere cantitativ și nu poate fi utilizată în condiții de farmacie.

Actualmente, se efectuează cercetări în scopul elaborării unor metode fizico-chimice de determinare a pirogenilor. Ele oferă posibilitatea de a determina experimental cantități de pînă la 10 microorganisme în 2 ml soluție. Drept comparație vom menționa că animalele de laborator (iepurii) nu reacționează la așa cantități de microorganisme.

A fost elaborată o metodă nouă de determinare a pirogenilor. bazată pe reacția formării de gel. Pentru determinare, 1 ml de soluție a modelului studiat se introduce în mediul agar-peptonă, se termostatează la 37°C timp de 3 ore. Pe o lamă de sticlă se picură trei picături separate de soluție kaliu hidroxid 3%: în două se introduc coloniile obținute, iar a treia servește drept test-control. Soluția se amestecă timp de 60 s, apoi se constată vizual obținerea gelului, care rezultă atunci cînd în probe există pirogene. Metoda poate fi utilizată în condiții de farmacie și posibil că le va substitui treptat pe cele neadecvate.

CALITATEA SOLVENȚILOR

La prepararea formelor medicamentoase sterile se utilizează diferiți solvenți: apă pentru injecții, uleiuri vegetale, mai rar — amestecuri de apă — alcool — glicerol, ulei — eter etilic și solvenți organici anhidri (etilen și propilen glicol). Ultimii sînt folosiți în cazul substanțelor medicamentoase ce se descompun sau se inactivează repede în soluțiile apoase. Solvenții se aleg în funcție de capacitatea de dizolvare a substanțelor medicamentoase și viteza de resorbție necesară. Dacă avem nevoie de o resorbție rapidă, se folosește apa pentru injecții, iar pentru a obține o resorbție lentă, cu acțiune de lungă durată se folosește uleiul vegetal, în care substanțele medicamentoase se dizolvă sau se aduc în stare de suspensie.

Solvenții folosiți la prepararea formelor medicamentoase injectabile trebuie să fie puri, să dizolve sau să mențină în suspensie substanțele medicamentoase, să se supună sterilizării fără descompunere, precum și să fie conservabili, asigurînd stabilitatea și păstrarea integrității substanțelor active. Ei trebuie să nu reacționeze cu substanțele medicamentoase și să nu posede la resorbție efecte terapeutice proprii, reacții locale etc.

Apa pentru injecții *(Aqua pro injectionibus)*

Acest solvent corespunde cerințelor monografiei farmacopeice «Aqua pro injectionibus». Spre deosebire de apa purificată, apa pentru injecții trebuie să fie și apirogenă.

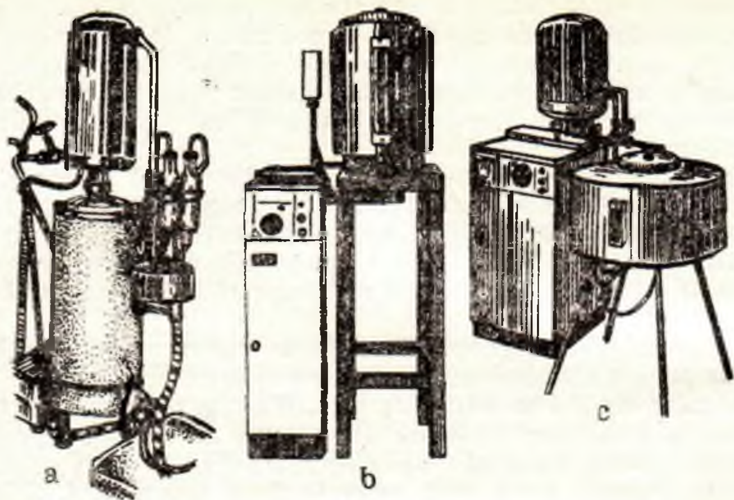


Fig. 102. Acvadistilatoare pentru obținerea apei pentru injecții: *a* — model *AA-1*; *b* — model *AEVS-4*; *c* — *AEVS-25*.

La prepararea formelor medicamentoase injectabile în condiții aseptice fără sterilizare ulterioară se folosește apă pentru injecții sterilizată, care se păstrează timp de 24 ore la temperatura 5—8°C sau 80—90°C.

La prepararea apei pentru injecții se folosesc acvadistilatoare prevăzute cu dispozitive speciale — separatoare (centripete, peliculare, de volum, combinate) — menite să fixeze substanțele pirogene, microorganismele și toxinele ce pot fi antrenate în colector cu picăturile de apă conținute de vapori. Se aplică aparate de diferite modele: AA-1, AEVS-4, AEVS-25 etc.* (fig. 102).

Să examinăm unul dintre aparatele numite, AEVS-4. El este alcătuit din cazan sau cameră de evaporare, conductă de vapori (acoperiș și tuburi de conectare), colector, dulap electric și dispozitiv magnetic anticrustă (DMA). Pe parcursul conductei de alimentare cu apă, în scopul înlăturării sărurilor și impurităților, se montează DMA. Excesul de apă din cazan se aruncă în canalizație. Vaporii care se obțin în camera de evaporare trec prin separator, apoi nimeresc prin conductă în colector, unde, datorită cămășii de răcire cu apă, se răcesc și condensează.

Alt aparat, AEVS-25, constă din vaporizatori de gradele întîi și doi, colector de apă pentru injecții, conductă și dulap electric. Pe parcursul conductei de alimentare cu apă, în scopul înlăturării sărurilor și impurităților, la fel se montează DMA. Apa nimerește mai

* Cifrele indică productivitatea nominală a aparatelor respective: 1, 4 și 25 l/oră.

întîi în vaporizatorul de gradul doi; cînd flotorul oprește apa, aceasta nimerește în vaporizatorul de gradul întîi. Concomitent cu turnarea apei în vaporizator, pe o țeavă specială se toarnă în cămașa de răcire a colectorului apă potabilă. Vaporii rezultați în vaporizatorul de prima treaptă trec prin separator, apoi nimeresc prin conductele de vapori în camera de încălzire al celui de al doilea vaporizator. In camera de încălzire, ei pierd parțial căldura la încălzirea apei și formarea vaporilor în vaporizatorul de gradul doi și parțial condensează. Amestecul de apă-vapori din camera de încălzire și vaporii care au trecut prin separatorul vaporizatorului de gradul doi nimeresc prin țeavă în colector, unde, datorită mantalei de răcire a acestuia, are loc condensarea completă a amestecului apă — vapori.

Apa pentru injecții se colectează în recipiente metalice cu volumul 6, 16, 40, 100 și 250 l.

Solvenți neapoși

Solvenții neapoși se aleg dependent de capacitatea de dizolvare, polaritate, densitate, viscozitate, stabilitate și acțiune fiziologică. In majoritatea cazurilor, ei se utilizează în amestec cu apă pentru injecții. Dintre solvenții miscibili cu apa mai des sînt folosiți alcoolii, polialcoolii, esterii, eterii, iar în calitate de produse lipofile — uleiurile vegetale.

Alcoolul etilic se folosește în amestec cu apă pentru injecții, mai ales pentru glicozidele din digitală (pentru digitoxină — 40—50%, pentru digoxină — 70%). Soluțiile injectabile sînt dureroase, dilatează vasele cutanate și irită țesuturile. Plus la acestea, alcoolul etilic posedă acțiune farmacologică proprie.

Glicerolul se folosește la fel în amestec cu apă pentru injecții, sporind capacitatea de dizolvare a acesteia. Pentru prepararea soluțiilor injectabile intramusculare, el se amestecă cu apă în proporții pînă la 30%.

Propilenglicolul se amestecă cu apă pentru injecții și nu se amestecă cu uleurile. Stabilizează soluțiile unor substanțe medicamentoase care în apă suferă degradări hidrolitice. Poate fi sterilizat termic. Se folosește în amestec cu apă în proporții mici (1—3%). Sporește solubilitatea barbituraților, vitaminelor A și D, digoxinei, cloramfenicolului.

Alcoolul benzilic prezintă un lichid miscibil atît cu apă, cît și cu uleiurile vegetale. Mărește coeficientul de dizolvare a unor substanțe medicamentoase în apă și în ulei, posedă acțiune antiseptică, anestetică de suprafață, sporește stabilitatea substanțelor medicamentoase. Se folosește în amestec cu apa în proporții pînă la 5%.

Polietilenglicolii. La prepararea soluțiilor injectabile se întrebuințează produse lichide de polietilenglicoli, cu masa moleculară 200—600 (pentru substanțele medicamentoase care hidrolizează în apă). Pot fi sterilizați cu vapori sub presiune.

Oleatul de etil se utilizează ca substituent al uleiurilor vegetale, deoarece este un produs bine definit, cu capacitate mai mare de dizolvare decît a uleiurilor și cu viscozitate mai mică. Se folosește mai ales la prepararea soluțiilor injectabile cu vitamina A, hormoni.

Uleiurile vegetale

Uleiurile vegetale se utilizează atunci cînd substanțele medicamentoase se dizolvă numai în ulei și nu poate fi obținută soluție apoasă sau cînd este necesară o viteză de acțiune moderată a preparatului. Ele nu se administrează decît intramuscular, deoarece injectarea subcutanată produce iritații locale, iar cea intravenoasă poate provoca embolii pulmonare (excepție — unele emulsii de tipul U/A, administrate intravenos în volume apreciabile).

Uleiurile vegetale utilizate la prepararea formelor medicamentoase injectabile se obțin prin metoda presării la rece. Ele nu trebuie să conțină acizi liberi (indicile de aciditate să nu depășească 2,5), precum si viscozitate mărită (reține trecerea uleiului prin acul seringii). Ele trebuie să fie complet curățate de substanțe proteice, amestecuri de cenușă și să se deshidrateze ușor. Obișnuit, se folosesc uleiurile de amigdale, piersici, prune și caise, ele servind drept vehicule pentru forme medicamentoase parenterale cu acțiune prelongată.

Deși în mediile uleioase nu există condiții prielnice pentru dezvoltarea microorganismelor, pentru siguranță în soluțiile injectabile cu ulei se adaugă substanțe antiseptice. Este necesară la fel și încălzirea la temperatură mai ridicată, comparativ cu alți solvenți, a uleiurilor vegetale, dat fiind că microflora pe care acestea o conțin se distruge ca urmare a descompunerii pirogenice a proteinelor și nu ca rezultat al coagulării lor.

Uleiurile vegetale mai prezintă dezavantaj prin faptul că cu timpul se autooxidează sau rîncezesc și nu mai pot fi folosite în scopuri farmaceutice.

STERILIZAREA: METODE ȘI APARATAJ

Sterilizarea prezintă o operație prin care microorganismele vii, sub formă vegetativă sau sporulată, sînt omorîte sau înlăturate din preparatele medicamentoase sau materiale. Ea trebuie menținută pe întreg parcursul preparării formelor medicamentoase injectabile. Eficiența sterilizării depinde de proprietățile fizico-chimice ale substanțelor medicamentoase, substanțelor auxiliare și gradului de rezistență a microorganismelor.

Deosebim două procedee principale de sterilizare: înlăturarea microorganismelor din obiect; inhibarea capacității microorganismelor de a se dezvolta. La sterilizare prin metoda întîi are loc separarea microorganismelor din soluție prin intermediul filtrării și ambalării, în scopul evitării contaminării ulterioare pe parcursul conservării. Al doilea procedeu de sterilizare se bazează pe folosirea acțiunii factorilor fizici și chimici de distrugere a microorganismelor.

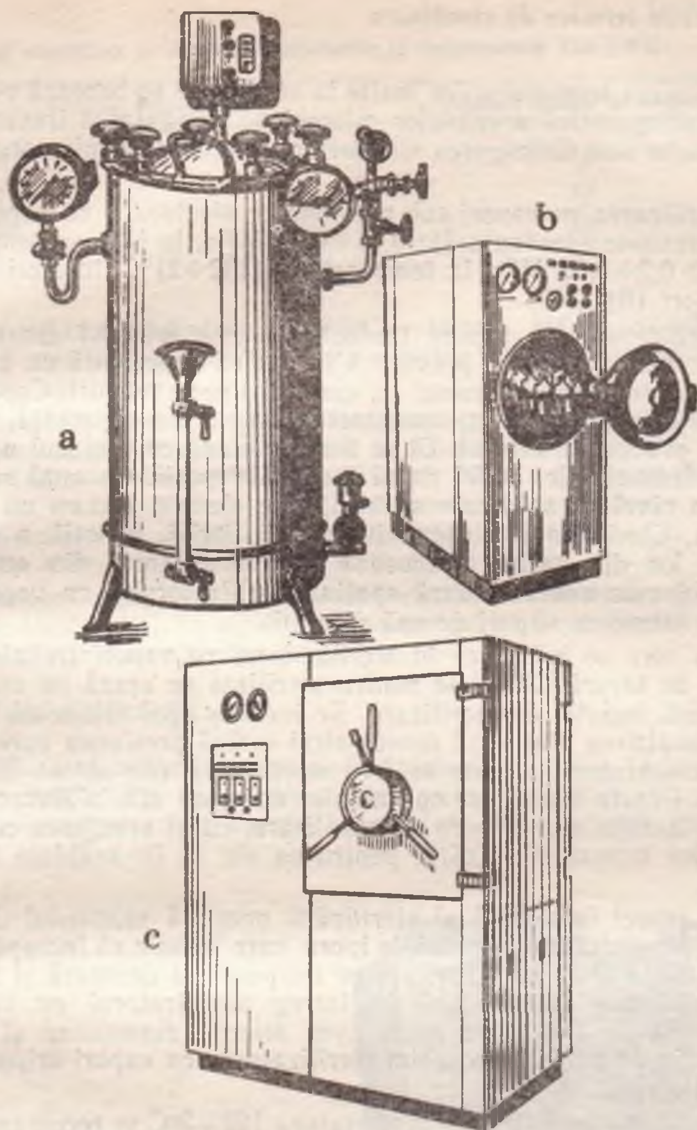


Fig. 103. Sterilizatoare cu vapori:
1 — autoclavă verticală; *2* — sterilizator pentru soluţii model *GK-100*; *3* — sterilizator model *GPD-400*

Sterilizarea se înfăptuieşte prin metodele termică, chimică, precum şi prin filtrare, iradiere etc., fiind reglamentată de o monografie farmacopeică respectivă.

Metode termice de sterilizare

Folosirea temperaturilor înalte la sterilizare se bazează pe distrugerea pirogenetică a celulelor microbiene, coagularea ireversibilă a proteinelor sau distrugerea sistemelor enzimatice a microorganismelor.

Sterilizarea cu vapori sub presiune se efectuează cu vapori saturați (presiune excedentară): 0,11+0,02 MPa, la temperatura (120+ +2)°C; 0,2+0,02 MPa la temperatura (132+2)°C, în sterilizatoare cu vapori (fig. 103).

Sterilizatorul cu vapori (autoclava) este fabricat din metal și compus dintr-o incintă, prevăzută în partea superioară cu un capac care închide ermetic cazanul cu ajutorul unor șuruburi. Capacul cazanului este prevăzut cu manometru, ventil de siguranță, robinet pentru evacuarea aerului. El se închide etanș cu ajutorul unei garnituri demontabile, astfel ca să nu iasă vaporii. Cazanul se umple pînă la nivel cu apă, care se încălzește electric sau cu un arzător de gaz. Cînd apa din cazan începe să fiarbă, vaporii, o dată cu ieșirea lor din cazan, evacuează treptat și aerul din autoclavă. Procesul este adecvat, dacă spațiul sterilizatorului cu vapori este umplut numai cu vapori de apă saturați.

Apa care se introduce în sterilizatorul cu vapori trebuie să fie lipsită de săruri. Obiectele pentru sterilizat se așază pe un suport în spațiul incintei de sterilizare. Se închide apoi robinetul, se continuă încălzirea pînă cînd manometrul indică presiunea corespunzătoare temperaturii la care se face sterilizarea (de obicei, la 120°+ +2°C). Pentru sterilizare optimă sînt necesare atît înlăturarea integrală a aerului din camera de sterilizare, cît și aranjarea corectă a obiectelor supuse sterilizării, pentru ca ele să fie scăldate liber de vapori.

Un aspect important al sterilizării prezintă momentul din care începe înregistrarea timpului de lucru, care trebuie să înceapă numai cînd materialul de sterilizat atinge temperatura necesară și s-a produs egalizarea temperaturii în întreg sterilizatorul cu vapori.

Camera de sterilizare poate avea diferite dimensiuni și poziții. In funcție de poziție, deosebim sterilizatoare cu vapori orizontale și verticale.

Sterilizarea cu vapori la temperatura 120 | 2°C se recomandă pentru soluțiile substanțelor medicamentoase, durata procesului fiind în depedență de proprietățile fizico-chimice ale substanțelor medicamentoase, de volumul soluției și aparatajul utilizat (tab. 24).

Substanțele medicamentoase se sterilizează în flacoane sterile ermetic închise, grăsimile și uleiurile vegetale — în recipiente închise etanș.

Prin procedeul în cauză se sterilizează și ustensilele din sticlă, porțelan, metal, materialele de pansament, precum și tifonul, vata, hîrtia de filtru, hîrtia pergaminată. Durata sterilizării materialelor

Tabelul 24

Modul de sterilizare a soluțiilor injectabile la temperatura 120°+2°C

Volumul probei, ml	Durata minima de timp, min
Pînă la 100	8
100—500	12
500—1000	15

menționate la temperatura 120+2°C — 45 min, iar la 132+2°C — 20 min. La sterilizarea obiectelor din cauciuc se folosește primul procedeu de sterilizare.

Instalațiile destinate pentru sterilizare prin filtrare se sterilizează, împreună cu filtrele-membrană, la temperatura 120+2°C timp de 15 min (filtre cu diametrul 13 și 25 mm), 30 min (filtre cu diametrul 47, 50, 90, 142 mm) și 45 min (filtre cu diametrul 293 mm). Obiectele sus-numite se sterilizează în casolete de sterilizare, în ambalaj din hîrtie pergaminată sau în strat de pînză dublu.

In cazuri excepționale se admite sterilizarea la temperaturi mai scăzute decît 120°C, cu condiția ca procedeul să fie respectat conform monografiilor farmacopeice respective.

Metoda sterlizării cu aer

Sterilizarea cu aer încălzit se înfăptuiește în etuve, la temperatura 180—200°C (fig. 104). Eficacitatea metodei depinde de următorii factori: temperatura și durata procesului; masa probei; gradul de

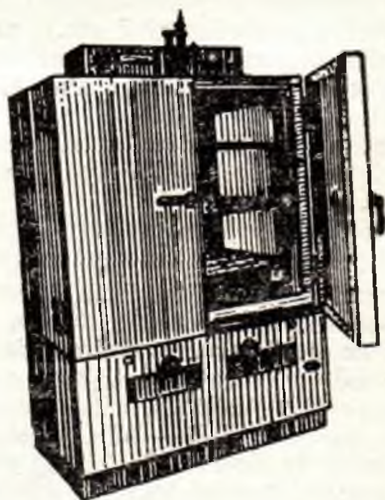


Fig. 104. Sterilizator cu aer încălzit (etuvă) model *ȘSS-250*

Tabelul 25

Regimul de sterilizare cu aer încălzit pentru substanțele medicamentoase pulverulente termostabile

Masa probei, g	Temperatura, °C	Durata minimă de timp, min
Pînă la 25	180	30
25—100	200	10
	180	40
	200	20
	180	60
100—200	200	30

Tabelul 26

Regimul de sterilizare cu aer încălzit pentru uleiuri și excipienți

Masa probei, g	Temperatura, °C	Durata minimă de timp, min
Pînă la 100	180	30
	200	15
100—500	180	40
	200	20

conductibilitate termică a obiectelor de sterilizat și felul de plasare a acestora în etuvă.

Metoda sterilizării cu aer încălzit se folosește mai ales la sterilizarea substanțelor pulverulente (natriu clorid, zinc oxid, novocaină, streptocidă, sulfadimezină etc.), precum și a uleiurilor vegetale și minerale, a grăsimilor, lanolinei, vaselinei, cerii. Pentru fiecare dintre obiectele de sterilizat sînt elaborate regimuri adecvate (tab. 25, 26).

Materialele din sticlă, metal, cauciuc siliconic, porțelan, instalațiile de sterilizire prin filtrare se sterilizează la 180°C timp de 60 min.

Eficacitatea metodelor termice de sterilizare se verifică cu ajutorul dispozitivelor de măsurat, testelor chimice și biologice.

Testul chimic al sterilizării constă în faptul că substanța chimică respectivă își modifică culoarea sau starea fizică la anumiți parametri de sterilizare. In calitate de indicatori chimici pentru controlul metodei termice de sterilizare pot fi folosiți: acidul benzoic (punct de topire 122—124,5°C), zaharoza (180°C), difenilhidrazina (195°C), acidul ascorbic (187—192°C), tiourea (180—184°C), acidul succinic (punct de topire 187—192°C) etc.

Controlul bacteriologic se execută cu ajutorul testului respectiv, în calitate de biotesturi folosindu-se probe de sol de livadă, precum

şi test-microorganisme (colonii pure de microorganisme care formează spori de tipul *Bac. subtilis, Bac. mestentericus etc.*), introduse în aparat pe materiale speciale.

Sterilizarea cu substanţe chimice

Sterilizarea cu gaze. Obişnuit, se foloseşte etilenul oxid sau amestecul lui cu diferiţi flegmatizatori (metil bromid, bioxid de carbon, freoni etc.). Mai frecvent se întrebuinţează amestec de etilen oxid cu metil bromid, în raportul 1:2,5.

Sterilizarea cu gaze se execută în aparate de sterilizat cu gaze, staţionare sau portative, avînd următoarele regimuri: etilen oxid — doza 2 g/dm^3, temperatura sub 18°C, umiditatea relativă 80%, durata 960 min (16 ore); amestecul etilen oxid — metil bromid: doza 2 g/dm^3, temperatura 55+5°C, umiditatea relativă 80%, durata 360 min (6 ore).

Obiectele de sterilizat cu gaz se împachetează în cutii confecţionate din peliculă de polietilenă cu grosimea 0,06—0,2 mm sau în hîrtie pergaminată, metoda fiind recomandată mai ales pentru obiectele de cauciuc, sticlă, metal, polimeri.

Sterilizarea cu gaz are şi dezavantaje: inflamabilitate; lipsa inerţiei chimice; acţiune iritantă. Materialele sterilizate cu gaz se folosesc numai după degazare, calitatea căreia se verifică cu ajutorul testelor chimice şi biologice.

Sterilizarea cu soluţii. In această metodă sînt folosite soluţii de hidrogen peroxidat şi preparatul *Dezoxon-1.* Sterilizarea se efectuează în vase închise, confecţionate din sticlă, masă plastică sau acoperite cu email. Eficacitatea ei depinde de concentraţia substanţei active, durata sterilizării şi temperatura soluţiei utilizate în calitate de agent.

Obişnuit, pentru această metodă de sterilizare se foloseşte soluţie de hidrogen peroxidat 6%, cu temperatura sub 18°C, durata fiind 360 min (6 ore), sau la temperatura 50°C — 180 min (3 ore).

In acelaşi scop se foloseşte soluţia de dezoxon 1%, cu temperatura sub 18°C, durata alcătuind 45 min.

Sterilizarea cu soluţii chimice se efectuează prin cufundarea completă a obiectelor în soluţie pe timpul respectiv, acestea fiind spălate apoi cu apă sterilă în condiţii aseptice.

Metoda de sterilizare cu substanţe chimice se aplică pentru ustensile de material plastic, cauciuc, metale inoxidabile. Regimul de sterilizare se supraveghează prin metode fizico-chimice — determinarea conţinutului substanţelor active în soluţia iniţială şi în cea cu care se lucrează, precum şi a temperaturii acesteia.

Aceste metode chimice de sterilizare se aplică pentru materialele care nu rezistă la sterilizare cu vapori şi aer.

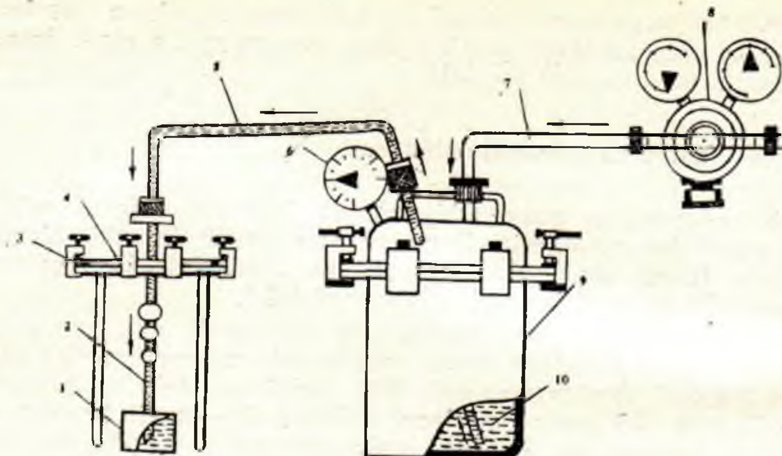


Fig. 105. Schema dispozitivului de sterilizare prin filtrare model *USF-293-7:*

1 — armatură pentru conectarea flacoanelor; *2* — conductă pentru soluția sterilă; *3* — membrana model Vladipor MEA-A; *4* — portfiltru model FD-293; *5* — conductă de alimentare cu soluție; *6* — manometru; *7* — conductă de gaz; *8* — reductor de gaz model BKA-25; *9* — butelie; *10* — țeavă de preapresiune.

Sterilizarea prin filtrare

Soluțiile substanțelor medicamentoase termolabile se sterilizează prin filtrare, cu ajutorul filtrelor cu membrane și filtrelor de adîncime, care rețin microorganismele și sporii lor. In acest scop se folosesc dispozitive de sterilizare speciale (fig. 105).

Filtrele cu membrane rețin microorganismele după principiul sitelor (cernerii), ele posedînd dimensiunea porilor constantă pe tot parcursul procesului (diametrul maxim nu depășește 0,25 μm).

Filtrul de adîncime se caracterizează printr-un mecanism complicat de reținere a părticelelor (cernere, absorbție), avînd în majoritatea cazurilor diferite dimensiuni ale porilor.

Pentru filtrele cu membrane, în specificațiile tehnice este indicat «punctul bulei» (mărimea presiunii minime a gazului necesară pentru substituirea lichidului de pe suprafața filtrului), care depinde direct de diametrul maxim al porilor filtrului.

In procesul de sterilizare prin filtrare deasupra filtrului de sterilizare se amenanjează unul sau cîteva prefiltre, porii cărora au dimensiuni mai mari sau egale cu cele ale filtrului.

Nu se recomandă utilizarea filtrelor de adîncime și prefiltrele confecționate din asbest și fibre de sticlă la sterilizarea formelor medicamentoase parenterale. Dacă însă aceste filtre și prefiltre totuși se folosesc, sub ele se instalează membrane filtrante de sterilizare.

Inainte și după filtrare se verifică etanșietatea instalației și «punctul bulei». Filtrarea are loc la presiune ridicată (pînă la 0,7 MP pentru filtrele cu membrane), din partea nesterilă a instalației. Durata procesului nu trebuie să depășească 8 ore.

Sterilizarea cu iradiere

Sterilizarea cu raze ultraviolete este aplicată la formele medicamentoase mai rar decît celelalte metode, deoarece posedă acţiune de profunzime şi poate provoca modificări ale substanţelor active. Razele ultraviolete mai posedă şi acţiune bactericidă puternică.

Iradierea ultravioletă este adecvată pentru sterilizarea aerului din încăperile unde se lucrează aseptic. Din punct de vedere al acţiunii asupra germenilor (microorganismelor) sînt mai eficace iradierile cu lungimea de undă între 253,7—257,5 nm.

Dezavantajul razelor ultraviolete constă în acţiunea vătămătoare asupra ochilor, iar la o durată mai mare — şi asupra pielii. Se presupune că ele condiţionează distrugerea sistemului enzim al celulelor microbiene, acţionează asupra protoplasmei celulei formînd peroxizi organici toxici, în urma cărui fapt are loc fotodimerizarea tiaminelor.

Eficacitatea acţiunii bactericide a razelor ultraviolete depinde de: lungimea de undă a emiţătorului; doza radiaţiei; tipul microorganismelor care sînt supuse procesului de inactivare; umiditatea şi gradul de puritate ale mediului ambiant. Vom menţiona că formele vegetative sînt mai sensibile decît sporii lor la acţiunea razelor ultraviolete (doza razelor trebuie să fie de 10 ori mai mare pentru a distruge sporii). Umiditatea sporită, precum şi prezenţa particulelor de praf micşorează considerabil eficacitatea procesului.

Sterilizarea cu radiaţii γ este practicată relativ rar, deoarece puterea de pătrundere a ei este destul de mare, fiind necesare activităţi costisitoare de siguranţă pentru manipulare. Aplicarea acestor raze este limitată la unele materiale chirurgicale.

Procesul în cauză este cunoscut şi sub numele «sterilizare prin iradiere la rece», principiul lui bazîndu-se pe administrarea unei doze determinate de energie absorbită, capabilă să producă transformări ireversibile şi moartea microorganismelor.

Un avantaj al radiaţiilor γ constă în faptul că ele pătrund prin materialele obişnuite, ceea ce oferă posibilitatea de sterilizare prin materialul de ambalaj. Pot fi sterilizate materiale de sutură, obiecte de metal, cauciuc şi anumite materiale plastice (de exemplu polietilena).

Procedeul de iradiere cu raze nu-şi găseşte însă aplicare largă în farmacie, deoarece poate produce un şir de descompuneri chimice în preparate. De exemplu, la antibiotice s-a observat o coloraţie slabă, iar la soluţiile de glucoză, fructoză, zaharoză şi unele unguente — descompuneri.

Sterilizarea cu vibraţii ultrasonore

Acest proces, în care se aplică vibraţii cu frecvenţa de peste 30 000 perioade pe secundă, posedă proprietăţi bactericide însemnate. Folosirea ultrasunetelor în farmacie se bazează pe puterea mare de dis-

persare, acţiunea de încălzire a mediului, precum şi pe mişcarea foarte rapidă a particulelor mediului expus vibraţiilor.

Procedeul de sterilizare cu vibraţii ultrasonore este mai rezultativ dacă se aplică în prezenţa oxigenului, ceea ce practic nu se recomandă în cazul mai multor substanţe medicamentoase.

Utilizarea ultrasunetelor la sterilizare este limitată şi dat fiind faptul că ea influenţează negativ asupra unor substanţe medicamentoase.

FORME MEDICAMENTOASE INJECTABILE

Medicamentele injectabile prezintă soluţii, suspensii, emulsii injectabile sau pulberi ce se dizolvă înainte de injectare într-un solvent steril şi apirogen. Printre ele se numără şi substanţele medicamentoase solide înfiolate sau comprimate, care în momentul adminstrării se dizolvă în solventul respectiv sau se inoculează în ţesuturile organismului sub formă de implante.

Soluţiile substanţelor medicamentoase destinate pentru administrare parenterală, cu volumul 100 ml şi mai mult, se numesc perfuzii şi se inoculează în organism cu ajutorul perfuzorului.

Deja în sec. XVIII s-au adminstrat la oameni injecţii intravenoase saline, injecţii subcutanate cu diferite substanţe medicamentoase şi s-au practicat transfuzii de sînge. În 1831, savantul francez Pravaz a propus folosirea seringii, care îi poartă numele şi cu care se introduc prin intermediul acului lichide sub piele. Iar în jumătatea a doua a sec. XIX s-au făcut descoperiri importante care au impulsionat cercetările în cauză: Pasteur a studiat tehnica de sterilizare a medicamentelor injectabile, Koch a aplicat sterilizarea cu aer fierbinte şi cu vapori de apă, iar Chamberland a inventat un filtru care reţinea bacteriile. În 1856, savantul scoţian Wood a administrat soluţie de atropină sulfat, folosind un instrument nou, seringa. Acelaşi savant este considerat întemeietorul tratamentului cu forme medicamentoase injectabile.

În acelaşi secol, Limousin, Pel, Flidlander, Schmidt preconizează şi stabilesc modele de flacoane-fiole pentru păstrarea formelor medicamentoase injectabile în doza necesară de administrat o dată etc.

S-a constatat că preparatele medicamentoase injectabile se resorb uşor şi integral, acţionează rapid, iar viteza de resorbţie depinde de locul unde se face injecţia. Formele medicamentoase injectabile inoculate intravenos, spre exemplu, sau în ţesuturi cu vase sanguine limfatice manifestă superioritate, întrucît substanţele active, intrînd direct în torentul circulator, difuzează în tot organismul şi acţionează rapid deja după cîteva secunde de la injectare. Substanţele medicamentoase administrate sub formă de injecţii intramusculare încep să se resoarbă doar după cîteva minute.

Sub formă de medicamente injectabile se administrează substanţe medicamentoase intolerate pe cale bucală sau care se inactivează în tractul gastrointestinal, mai ales cînd e necesară fie o ac-

țiune rapidă și eficace, fie înlăturarea unor reacții secundare provocate de substanțele medicamentoase. De exemplu, morfina administrată pe cale bucală este constipantă, iar salicilații, hormonii irită tractul gastrointestinal etc. Efectele în cauză nu se mai produc atunci cînd substanțele similare se administrează sub formă de injecții. Plus la acestea, doza activă sau toxică a substanțelor medicamentoase variază în limite largi, iar în cazul administrării pe cale injectabilă este considerabil mai redusă.

Avantajele formelor medicamentoase injectabile constau și în faptul că ele conțin substanțe medicamentoase și solvenți puri în cantități exacte, ceea ce asigură o dozare riguroasă. Ele produc efect rapid și sigur comparativ cu administrarea pe cale bucală, chiar în doze mai mici, debitul acțiunii fiziologice putînd fi controlat direct.

Folosirea formelor medicamentoase injectabile permite localizarea acțiunii substanțelor medicamentoase într-o anumită regiune a corpului; de asemenea pot fi evitate efectele secundare.

O importanță deosebită prezintă și faptul că la folosirea în injecții a soluțiilor apoase, ele pot fi izotonizate, aduse la valoarea pH-ului necesar, apropiat de cel al serului sanguin, în scopul de a le face mai tolerabile și avînd acțiune de durere micșorată.

Formele medicamentoase injectabile pot fi preparate în cantități mari, cu stabilitate și conservare asigurată, ferite de acțiunea agenților atmosferici și contaminarea cu microorganisme. Sub formă de medicamente injectabile pot fi administrate parenteral substituenți de plasmă, sînge conservat, preparate de plasmă etc. Poate fi efectuată la fel și alimentarea artificială a organismului, folosind preparate medicamentoase respective.

Dezavantajele formelor medicamentoase injectabile constau în faptul că uneori injecțiile sînt acceptate mai greu de bolnavi, deoarece ca regulă sînt dureroase.

Substanțele medicamentoase dintr-un număr restrîns de soluții injectabile sînt mai puțin stabile în raport cu formele medicamentoase solide (pulberi, comprimate).

Cînd formele medicamentoase sînt contaminate cu bacterii patogene, acestea provoacă infectarea organismului.

Unele forme medicamentoase injectabile pot acționa direct asupra sîngelui, coagulîndu-l, precum și asupra nervilor și vaselor sanguine, lezîndu-le, iritîndu-le sau excitîndu-le.

Administrarea formelor medicamentoase injectabile necesită și un personal medical specializat pentru efectuarea procedurii.

Formele medicamentoase injectabile pot provoca și accidente, uneori grave, mai ales atunci cînd conțin impurități în suspensie sau cînd sînt injectate fără un control atent.

Dintre dezavantajele soluțiilor injectabile mai pot fi menționate tehnica de preparare dificilă și reacțiile alergice la bolnavii sensibili.

Căile de administrare a formelor medicamentoase injectabile

Cele mai importante căi de administrare a formelor medicamentoase injectabile sînt: intracutanată, subcutanată, intramusculară şi intravenoasă (fig. 106).

Injecţiile subcutanate *(s. c.)* sau hipodermice se introduc sub piele, în ţesuturile superficiale. Se aplică mai ales în ţesuturile musculare ale braţelor, picioarelor sau abdomenului.

Injecţiile intramusculare *(i. m.)* se administrează în interiorul masei musculare. Concentraţia în sînge a substanţelor medicamentoase se realizează după aproximativ o oră după injectare. Substanţele active se absorb rapid sau lent, depedent de natura vehiculului, gradul de dispersare a substanţelor medicamentoase, mărimea particulelor (în cazul suspensiilor). Locul de injectare trebuie să fie departe de nervi şi vasele de sînge principale, iar volumul administrat — limitat.

Injecţiile intravenoase *(i. v.)* se practică direct în interiorul unei vene, concentraţia maximă în sînge producîndu-se imediat după injectare. Cînd preparatele injectabile se introduc intravenos, biodisponibilitatea substanţelor active este maximă, iar efectul farmacologic incontinuu.

Pe lîngă metodele principale de administrare a formelor medicamentoase pentru injecţii se mai folosesc şi alte căi:

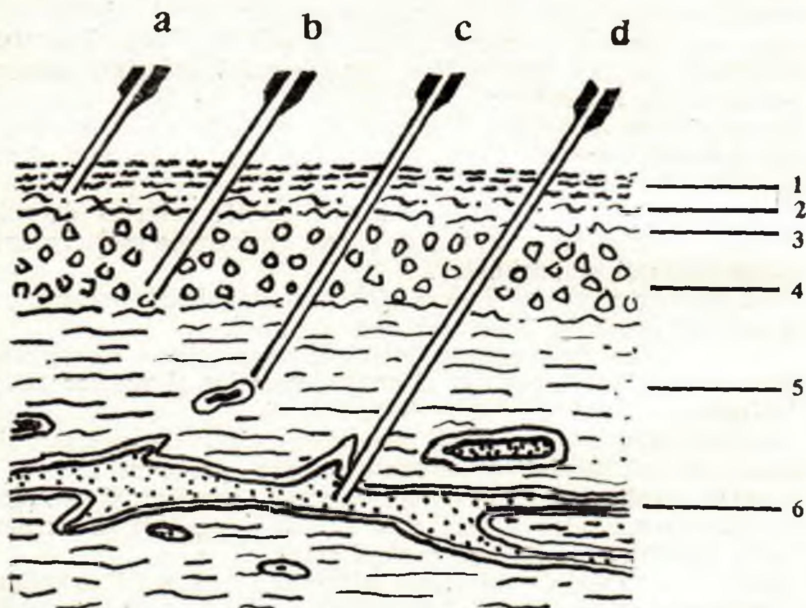


Fig. 106. Căile principale de administrare a soluţiilor injectabile:
a — intracutan sau intradermal (pentru soluţiile de diagnosticare); *b* — subcutan; *c* — intramuscular; *d* — intravenos; *1* — strat cornos; *2* — epiderm; *3* — derm; *4* — ţesut subcutanat; *5* — muşchi; *6* — venă.

injecţii intraarteriale (cu acţiune imediată);

injecţii intraarticulare (practicate în articulaţii, cu scopul de a obţine un efect local: administrarea corticosteroizilor cu acţiune antiinflamatoare);

injecţii intracardiace, intrasternale, peridurale (în temei, folosite în cazuri de urgenţă).

Mai există metode de injectare intrapleurală şi intraperitoneală.

Prepararea soluţiilor injectabile

În conformitate cu Farmacopea de Stat şi alte documente tehnice de normare, soluţiile injectabile se prepară prin metoda masă-volum. Schema tehnologică conţine o serie de etape succesive: alegerea flacoanelor, dopurilor şi altor materiale auxiliare, spălarea şi sterilizarea flacoanelor, dopurilor şi substanţelor auxiliare; prepararea soluţiilor injectabile, stabilizarea şi analiza calitativă şi cantitativă a acestora; filtrarea soluţiei; umplerea flacoanelor şi astuparea lor; controlul privind incluziunile mecanice; sterilizarea soluţiilor; controul repetat al soluţiilor sterilizate; etichetarea.

Ambalajul medicamentelor injectabile. Formele medicamentoase injectabile se condiţionează în flacoane de sticlă şi în pungi de material plastic, care asigură stabilitatea şi sterilitatea lor.

Flacoanele se confecţionează din sticlă neutră tip sînge conservat, SN-2, avînd capacitatea 50, 100, 250, 450 şi 500 ml. Se folosesc la ambalare şi flaconaşe pentru condiţionarea preparatelor medicamentoase, la fel din sticlă SN-2, cu capacitatea 10 şi 20 ml.

În cazuri excepţionale se admite folosirea la ambalarea formelor medicamentoase în cauză a recipientelor din sticlă alcală sau din sticlă medicală pentru ambalaj străvezie, dotate cu dopuri. Aceste recipiente se utilizează numai după prelucrare specială şi numai pentru soluţiile injectabile cu termen de valabilitate ce nu depăşeşte 48 ore.

Sticla prezintă ca atare o soluţie solidă suprarăcită de silicaţi (Na_2SiO_3) şi oxizi ai metalelor (Na_2O, CaO, MgO, B_2O_3, Al_2O_3), dintre care natriul silicat este solubil în apă. Aceasta spală bazele alcaline de pe suprafaţa ambalajului, natriul silicat trecînd în soluţie şi supunîndu-se hidrolizei. Ca rezultat, apa poate căpăta reacţie alcalină, iar substanţele medicamentoase pot suferi în mediul alcalin rezultat diferite modificări (hidroliză, oxidoreducere etc.).

Pentru închiderea flacoanelor se folosesc dopuri de cauciuc cu caracteristici ce corespund restricţiilor documentelor tehnice de normare. Distingem diferite tipuri de dopuri: IR-21 (culoare bej), din cauciuc de silicon; 25 P (culoare roşie), din cauciuc natural; 52-369, 52-369/I, 52-369/II (culoare neagră), din cauciuc butilic. Utilizarea repetată a dopurilor de cauciuc primite în farmacie din secţiile de boli infecţioase ale spitalelor se admite numai după o prelucrare respectivă. Este interzisă folosirea dopurilor care au mai mult de trei orificii.

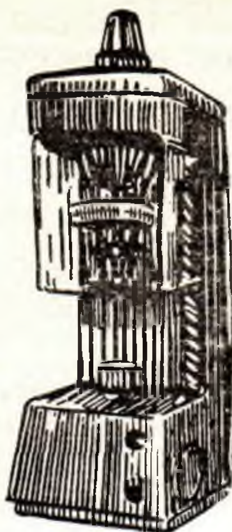


Fig. 107. Dispozitiv semiautomat pentru etanşarea flacoanelor cu căpăcele de aluminiu model *ZP-1*.

La etanşarea flacoanelor cu soluţii injectabile se folosesc şi dopuri cu mai multe orificii, însă acoperite cu pelicule de celofan fără lac, deoarece acestea nu provoacă modificări fizico-chimice ale substanţelor medicamentoase.

La prepararea soluţiilor injectabile cu conţinut de substanţe gazoase (etanol, natriu hidrocarbonat), acid paraaminosalicilic, acid ascorbic etc. dopurile de cauciuc se folosesc numai o singură dată.

Flacoanele de sticlă pot fi închise de asemenea cu dopuri rodate de sticlă, care se spală şi se sterilizează concomitent cu ustensilele de sticlă. Dacă se folosesc dopuri de sticlă, ultimele se învelesc cu hîrtie pergaminată muiată în apă (ea devine moale fără a pierde din duritate, iar după uscare încinge strîns gîtul recipientului şi dopul).

Flacoanele mai pot fi astupate cu dop de cauciuc prevăzut cu garnitură de aluminiu valţată pentru etanşare, avînd porţiunea centrală liberă pentru a introduce acul de seringă. Etanşarea cu astfel de dopuri se efectuează cu ajutorul unui dispozitiv semiautomat (fig. 107).

Recipientele şi dopurile utilizate la ambalarea formelor medicamentoase injectabile se spală şi se dezinfectează conform restricţiilor documentelor tehnice de normare.

Prelucrarea recipientelor, dopurilor de cauciuc, căpăcelelor de aluminiu. Recipientele noi, precum şi cele folosite aduse din secţiile spitalelor de boli infecţioase se clătesc în exterior şi interior cu apă potabilă, pentru a înlătura impurităţile mecanice, resturile de substanţe medicamentoase, apoi se înmoaie pe 20—25 min în soluţie caldă (50—60°C) de detergent; cele impurificate se ţin în soluţie aproximativ o oră. În calitate de detergenţi se folosesc: suspensia pulberii de muştar 1:20, soluţii apoase de *Dezmol* (0,25%), *Progress, Novosti, Lotos, Astra* (0,5%).

După înmuiere, recipientele se spală cu aceeaşi soluţie folosind raspărul sau maşina de spălat, apoi se clătesc de trei ori cu apă potabilă și de trei ori cu apă purificată proaspăt preparată.

Pentru a verifica calitatea curăţării recipientelor, suprafaţa internă a lor, spălată şi uscată, se înmoaie cu 3—5 ml soluţie colorată care se agită timp de 10 s, în scopul de a o repartiza uniform pe pereţi, apoi se înlătură brusc cu şuvoi de apă. Dacă vasul e curat, pe pereţii lui nu trebuie să rămînă pete galbene (gradul întîi de purificare). Prepararea soluţiei colorate: în 70 ml etanol 90% încălzit la 60°C se dizolvă cîte 0,2 g de coloranţi mărunţiţi (sudan III şi albastru de metilen), apoi se adaugă 10 ml soluţie de amoniac 20—25% și 20 ml apă purificată; totul se agită. Soluţia poate fi utilizată timp de şase luni.

Gradul de îndepărtare completă a detergenţilor prin spălare se determină prin umplerea deplină cu apă purificată a recipientului şi clătirea lui. În apa rezultată se înmoaie un tampon de vată, pe care se picură 1—2 picături soluţie de fenolftaleină. Prezenţa reziduului de detergent va condiţiona aparenţa culorii roze.

Dopurile de cauciuc neutilizate se prelucrează astfel: se spală manual ori în maşină de spălat cu soluţie încălzită la 50—60°C de 0,5% detergent *Lotos* ori *Astra* timp de 3 min (raportul dintre masa dopurilor și soluţiilor detergentului — 1:5), apoi se clătesc de cinci ori cu apă potabilă fierbinte, se fierb timp de 30 min cu soluţie de natriu hidrocarbonat 1%, se spală cu apă potabilă, apoi de două ori cu apă purificată. Astfel prelucrate, dopurile se introduc în vase de sticlă, se toarnă peste ele apă purificată, vasul se astupă şi se sterilizează în autoclavă la 122°C timp de 60 min, pentru a înlătura de pe suprafaţă reziduurile de sulf, tiuram, zinc şi alte impurităţi. După sterilizare apa se înlătură, iar dopurile se mai spală o dată cu apă purificată, apoi se sterilizează în casolete de sterilizare la 122°C timp de 45 min.

Dacă dopurile de cauciuc se prepară în rezervă, ele nu se sterilizează după prelucrare, ci se usucă în etuvă la temperatură mai joasă de 50°C timp de 120 min. Se păstrează nu mai mult de un an în recipiente închise, la loc răcoros şi ferit de lumină. Înainte de întrebuinţare se sterilizează la 122°C timp de 45 min.

Dopurile de cauciuc utilizate se clătesc cu apă purificată proaspăt preparată, se fierb de două ori timp de 20 min cu apă purificată, schimbînd-o de fiecare dată, apoi se sterilizează la 122°C timp de 45 min. Astfel sterilizate, ele se păstrează în casolele închise timp de 72 ore. După deschiderea casoletelor, dopurile pot fi utilizate numai pe parcursul a 24 ore.

Căpăcelele de aluminiu destinate pentru ambalarea soluţiilor injectabile și picăturilor oftalmice se menţin 15 min în soluţie 1—2% de detergent încălzită la 70—80°C, apoi se spală cu apă potabilă curgătoare şi se usucă în etuve la 50—60°C. Se păstrează în vase închise, pentru a exclude impurificarea

Stabilizarea soluţiilor injectabile. Una dintre cerinţele principale faţă de soluţiile injectabile este stabilitatea lor în procesul prepară-

rii, păstrării de lungă durată și utilizării. Acest factor e deosebit de important dacă se ia în considerație faptul că prezența cantităților infime a produselor de descompunere a substanțelor medicamentoase în sînge și țesuturi poate avea urmări grave pentru bolnav.

Metodele contemporane de analiză a soluțiilor injectabile (cromatografia, spectrofotometria, electroforeza etc.) oferă posibilitatea studierii aprofundate a schimbărilor calitative și cantitative în soluții, precum și a cineticii produselor chimice (hidroliză, oxidoreducere, decarboxilare, polimerizare, destrucție fotochimică etc.), cît și a stabilirii mărimii optime a pH-ului mediului, a selectării stabilizatorului, termenelor de valabilitate și de administrare a soluțiilor.

Pentru a mări gradul de stabilitate a formelor medicamentoase pentru injecții se aplică diferite procedee fizice și chimice de stabilizare.

Procedeele fizice de stabilizare a soluțiilor injectabile includ: fierberea apei pentru injecții cu răcire ulterioară rapidă; saturația apei cu bioxid de carbon și gaze inerte; recristalizarea substanțelor medicamentoase; prelucrarea soluțiilor cu adsorbanți. In condițiile de farmacie, cel mai frecvent utilizată este fierberea apei cu răcire ulterioară bruscă, în urma căreia conținutul de oxigen liber în apă se micșorează de la 9 pînă la 1,4 mg la 1 litru, micșorîndu-se astfel intensitatea proceselor de oxidoreducere.

Procedeul de fierbere cu răcire ulterioară bruscă este folosit de asemenea cu scopul micșorării conținutului în apă pentru injecții a bioxidului de carbon — fapt de mare importanță în cazul soluțiilor substanțelor medicamentoase care formează cu el precipitate insolubile sau care se descompun în prezența lui. Din aceste considerente, cu apă pentru injecții proaspăt fiartă se prepară soluțiile de hexenal de 2,5 și 10%, cele de eufilină 12% etc,

Recristalizarea substanțelor medicamentoase se aplică pentru a înlătura impuritățile ce se conțin în substanțele medicamentoase. Procedeul poate fi folosit pentru purificarea hexametilentetraminei, în caz dacă substanța medicamentoasă nu corespunde cerințelor de calitate pentru injecții (conține amine, săruri de amoniu și paraform). Hexametilentetramina se dizolvă în etanol la încălzire pînă se obține soluție saturată; după răcirea soluției rezultă un precipitat cristalic, care se separă prin hîrtie de filtru, se usucă între două foi de hîrtie de filtru, apoi se analizează din nou.

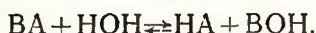
Utilizînd procedeul de recristalizare, a fost elaborată metoda obținerii soluției de izoniazidă cu concentrația 10% în fiole, cu termenul valabilității de doi ani. Etapa principală a procesului tehnologic de obținere a formei medicamentoase stabile o constituie recristalizarea izoniazidei în soluția 2,5% de unitiol, precum și înfiolarea în mediu de azot.

Impuritățile din soluțiile substanțelor medicamentoase (fierul și produșii colorați) se înlătură din soluțiile injectabile, folosind în calitate de adsorbant cărbunele activat de mesteacăn de calitatea A. 0,3—0,5% de cărbune activat din volumul total al soluției se adaugă pe parcursul preparării soluțiilor de calciu gluconat, calciu glu-

taminat, glucoză etc.; amestecul se agită timp de 10 min (soluţia de calciu gluconat se încălzeşte pînă la fierbere şi se filtrează apoi prin filtru gofrat dublu). Nu se admite substituirea cărbunelui activat de calitatea A cu comprimate de carbolen, deoarece ele conţin substanţe auxiliare (zahăr, amidon etc.).

Metodele chimice de stabilizare se bazează pe faptul că toate procesele complicate şi variate de distrucţie a substanţelor medicamentoase în soluţii apoase pot fi clasificate în două grupuri: hidroliză şi oxidare.

Hidroliza prezintă procesul schimbării de ioni dintre diferite substanţe şi apă şi poate fi redată prin expresia:



$$BA + HOH \rightleftharpoons HA + BOH,$$

unde BA semnifică substanţa ce se hidrolizează; HA şi BOH — produsele hidrolizei.

Dintre substanţele ce hidrolizează vom menţiona sărurile, esterii, proteinele, hidrocarburile etc. Procesul de hidroliză al sărurilor este influenţat de aşa factori ca: originea chimică a lor, valoarea pH-ului, temperatura, concentraţia etc.

Privitor la originea chimică a sărurilor accentuăm că hidrolizează numai acelea la care unul sau ambele componente au acţiune slabă. Sărurile obţinute din acizi puternici şi baze puternice (de exemplu NaCl) nu hidrolizează, soluţiile lor apoase fiind neutre.

Hidroliza sărurilor poate fi reglată prin modificarea concentraţiei ionilor H^+ şi OH^- în soluţiile saline, dirijînd procesul în direcţia scontată. Gradul de disociere a apei şi concentraţia ionilor H^+ şi OH^- în soluţie creşte de asemenea la ridicarea temperaturii. Astfel, sporeşte posibilitatea de interacţiune a acestor ioni cu ionii sărurilor, formîndu-se compuşi ai hidrolizei cu grad de disociere scăzut.

Hidroliza sporeşte în cazul diluării soluţiilor cu apă, atunci cînd unul dintre componentele sării prezintă un electrolit puternic. Gradul hidrolizei electroliţilor stabili în acest caz nu depinde de diluţie. In legătură cu aceasta, diferite variante de hidroliză a sărurilor pot fi reduse practic la cîteva tipuri.

Primul tip de hidroliză este hidroliza sărurilor formate din baze organic slabe şi acizi puternici (sărurile alcaloizilor şi ale unor baze organice). Se ştie că în soluţii apoase sărurile alcaloizilor condiţionează de regulă un mediu acid slab, influenţat de hidroliza sărurilor alcaloizilor şi însoţit de formarea acidului cu grad de disociere puternic:



$$Alk.\ HCl + HOH \rightarrow Alk.\ HOH\downarrow + H^+ + Cl^-.$$

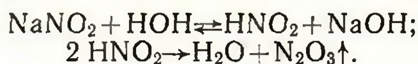
Silicaţii — parte componentă a sticlei recipientelor, în contact cu soluţia hidrolizează. Ca rezultat, concentraţia ionilor de hidrogen în soluţie începe să se micşoreze şi concomitent are loc acumularea grupărilor oxhidrile, creşterea pH-ului, procesul accelerîndu-se la sterilizare şi păstrare. Dacă ultimul nu este oprit la timp, alcaloizii, ca baze greu solubile, încep a forma precipitat, iar mediul alcalin for-

mat provoacă degradarea rapidă a bazelor de alcaloizi. Pentru a evita procesul în cauză, la soluțiile de alcaloizi-săruri se adaugă acid liber, ceea ce duce la formarea surplusului ionilor de hidrogen, micșorînd astfel disociația apei. Acidul micșorează hidroliza sărurilor și deplasează echilibrul reacției în stînga, fortificînd stabilitatea soluției.

Mărimea optimă a pH-ului și cantitatea stabilizatorului care trebuie adăugată se stabilește pentru fiecare soluție. Astfel, la soluția de dibazol cu concentrația 1% sau 2% se adaugă 10 ml soluție de acid clorhidric, 0,1 N la 1000 ml (termenul valabilității 30 de zile), la soluția de novocaină 0,25%, 0,5%, 1%, 2% — respectiv, 3, 4, 9, 12 ml soluție de acid clorhidric 0,1 N la 1000 ml (termenul valabilității — 30 zile) sau soluție de acid clorhidric 0,1 N pînă la mărimea pH-3,8—4,5.

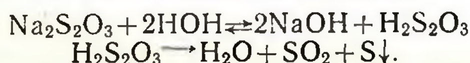
Tipul doi e prezentat de hidroliza sărurilor formate din baze puternice și acizi slabi. Din acest grup fac parte: natriul nitrit, natriul tiosulfat, cafeina-natriu benzoat etc.

Procesele hidrolitice, după cum se știe, se accelerează în mediu acid, aciditatea putînd fi determinată prin prezența în apă a bioxidului de carbon. Soluțiile sărurilor descrise mai sus se stabilizează prin introducerea în componența lor a natriului hidroxid sau a natriului hidrocarbonat, cu scopul de a obține un mediu cu proprietăți alcaline slabe. Bunăoară, pentru stabilizarea a 1000 ml soluție de natriu nitrit 1% se recomandă de adăugat în calitate de stabilizator 2 ml soluție 0,1 N de natriu hidroxid. Stabilizatorul blochează procesul hidrolizei, deplasînd echilibrul reacției în stînga:



$$NaNO_2 + HOH \rightleftarrows HNO_2 + NaOH;$$
$$2\,HNO_2 \rightarrow H_2O + N_2O_3\uparrow.$$

Soluțiile de natriu tiosulfat pot să se descompună în procesul sterilizării, eliminînd sulf și anhidridă sulfurică:



$$Na_2S_2O_3 + 2HOH \rightleftarrows 2NaOH + H_2S_2O_3$$
$$H_2S_2O_3 \rightarrow H_2O + SO_2 + S\downarrow.$$

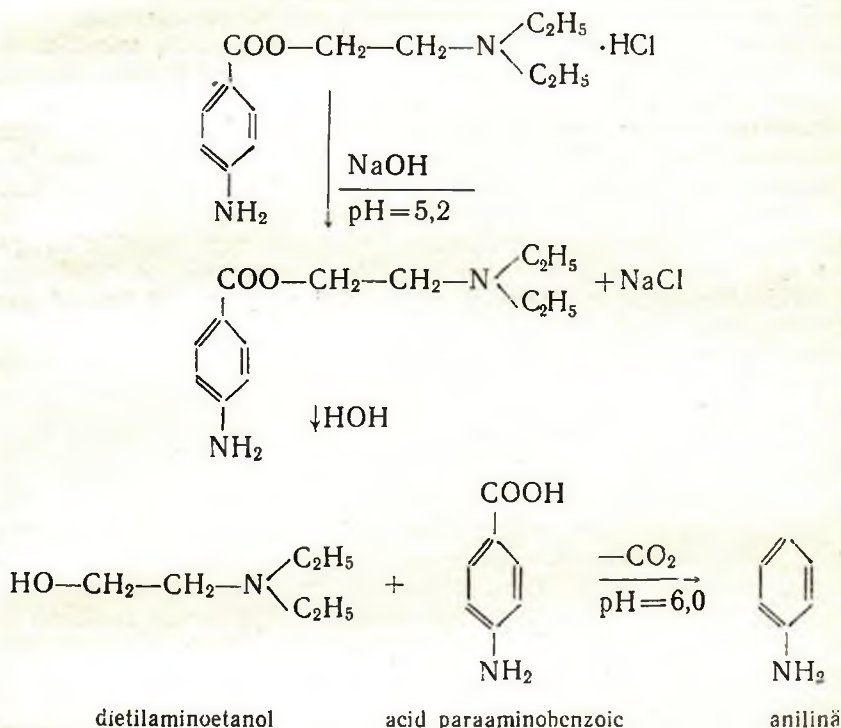
Pentru a stabiliza 1 litru soluție de natriu tiosulfat 30%, se adaugă 20.0 g natriu hidrocarbonat (pH-ul se află în limitele 7,5—8,5).

Tipul trei îl constituie hidroliza compușilor organici, care prezintă procesul de descompunere a substanțelor organice în prezența apei cu formarea a două sau a mai multor substanțe. Descompunerii hidrolitice se supun mai frecvent legăturile atomice ale carbonului cu alți atomi (halogeni, oxigen, azot etc.). Multe substanțe medicamentoase includ grupări esterice, amide, lactone etc., care de asemenea hidrolizează în soluții apoase.

Hidroliza esterilor este una dintre cele mai des întîlnite tipuri de hidroliză în procesul preparării soluțiilor injectabile. Esterii hidrolizează atît în mediu acid, cît și în mediu alcalin, hidroliza acidă a lor fiind reversibilă.

Spre deosebire de hidroliza acidă, cea bazică prezintă un proces ireversibil, deoarece cauzează formarea alcoolului și sărurilor acizi-

lor — drept urmare rezultă depăşirea hidrolizei acide de mii de ori comparativ cu hidroliza bazică. Drept exemplu de hidroliză alcalină poate servi novocaina clorhidrat în soluţii apoase sau slab neutre (soluţia este stabilă la valoarea pH=3,8—4,5). La un pH egal cu 5,2 novocaina clorhidrat se descompune şi îşi micşorează considerabil proprietăţile anestetice; produsele descompunerii: dietilaminoetanolul şi acidul paraaminobenzoic. La creşterea pH-ului pînă la 6,0 şi mai mult se produce decarboxilarea acidului paraaminobenzoic, cu formarea anilinei — produs toxic:



dietilaminoetanol acid paraaminobenzoic anilină

Cu scopul de a stabiliza soluţia de novocaină clorhidrat se adaugă în ea soluţie de acid clorhidric 0,1 N pînă la pH=3,8—4,5. Procedeul prezintă însă unele incoveniente din punct de vedere biofarmaceutic, întrucît s-a stabilit că soluţiile anesteticilor locali, printre care şi novocaina, în mediu acid îşi micşorează brusc acţiunea terapeutică (de exemplu scăderea valorii pH-ului soluţiei de la 8,4 pînă la 3,2 duce la micşorarea efectului anestetic).

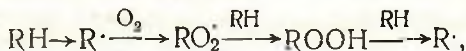
La injectarea formei medicamentoase soluţia-tampon a ţesuturilor transformă treptat novocaina clorhidrat în novocaină bază, care exercită acţiunea terapeutică. Soluţiile cu proprietăţi acide pronunţate, folosite pentru anestezie, diminuează acest proces: soluţia se absoarbe parţial în albia sangvină şi limfatică, unde se distruge treptat; acţiunea terapeutică a substanţei medicamentoase scade.

Prin urmare, creşterea pH-ului soluţiilor de anestetici cu acţiune terapeutică locală are mare importanţă biofarmaceutică, dat fiind că măreşte biodisponibilitatea acestora.

Gruparea esterică din molecula novocainei în mediu neutru şi alcalin în procesul preparării şi păstrării soluţiei duce la scăderea proprietăţilor anestetice şi apariţia unor efecte secundare. Pentru a nu admite destrucţia novocainei e necesar de a micşora pH-ul soluţiei. Varianta optimă în cazul dat va fi prepararea soluţiilor de novocaină nemijlocit înainte de întrebuinţare, folosind componente uscate: novocaină, natriu clorid, natriu bifosfat, în concentraţie 0,65%, care fiind dizolvate în apă pentru injecţii condiţionează o soluţie cu pH=7,2. Amestecul uscat poate fi folosit la prepararea soluţiilor de novocaină de diferite concentraţii (de la 0,25 pînă la 10%). Soluţiile cu concentraţia mai mare de 4% se prepară fără natriu clorid.

Stabilizarea soluţiilor de substanţe uşor oxidabile. Din grupul substanţelor uşor oxidabile fac parte: acidul ascorbic, adrenalina hidrotartrat, etilmorfina clorhidrat, vicasolul, novocainamida, derivaţii fenotiazinei, alte substanţe medicamentoase cu conţinut de grupări carboxilice, fenolice, alcoolice şi aminice în care atomii hidrogenului sînt mobili. La prepararea soluţiilor injectabile ale substanţelor medicamentoase în prezenţa oxigenului care se află în apă sau deasupra soluţiei are loc oxidarea substanţelor respective, mai ales în procesul sterilizării termice. Ca rezultat al oxidării se formează produse de oxidare cu proprietăţi toxice sau fiziologic inactive, de aceea apare necesitatea de a spori stabilitatea soluţiilor în cauză.

Procesul de stabilizare a soluţiilor substanţelor uşor oxidabile se bazează pe cunoaşterea mecanismului de oxidare a acestora. Concepţia contemporană a mecanismului de oxidare se bazează pe teoria formării peroxizilor, propusă de S. N. Bah şi I. O. Engler, precum şi teoria reacţiilor de ramificare în lanţ, elaborată de N. N. Semionov. Conform teoriei de ramificare în lanţ, oxidarea rezultată în urma interacţiunii moleculare a substanţelor iniţiale cu radicalii liberi, care se obţin sub influenţa factorilor ce iniţiază procesul (lumina; energia termică; adaosul unor cantităţi oligodinamice de substanţe ce formează uşor radicalii; unele impurităţi etc.). Radicalul liber iniţiază lanţul proceselor de oxidare, în urma căruia rezultă un produs intermediar — hidroperoxidul — şi un nou radical liber. Descompunîndu-se, hidroperoxidul formează de asemenea radicali liberi, fapt ce condiţionează ramificarea lanţurilor iniţiale. Procesul oxidării poate fi redat simplificat sub formă de etape succesive:



$$RH \rightarrow R^{\cdot} \xrightarrow{O_2} RO_2^{\cdot} \xrightarrow{RH} ROOH \xrightarrow{RH} R^{\cdot},$$

unde RH este substratul ce se oxidează; $R^{\cdot}$ — radicalul alchilic; $RO_2^{\cdot}$ — radicalul peroxid; ROOH — hidroperoxidul.

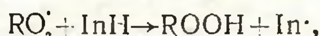
Conform acestei scheme, procesul de oxidare poate fi întrerupt prin următoarele metode: introducerea substanţei care reacţionează uşor cu radicalii alchili, în urma cărui fapt numai parţial radicalii $R^{\cdot}$ se vor transforma în radicali $RO_2^{\cdot}$; adăugarea compuşilor

care reacţionează uşor cu radicalul peroxid, fapt ce micşorează viteza obţinerii ROOH şi formarea unor noi radicali; introducerea substanţelor care distrug hidroperoxizii şi evită obţinerea produselor moleculare.

Inhibitorii utilizaţi pentru evitarea proceselor de oxidare se clasifică în trei grupuri:

1) inhibitorii care întrerup lanţul în urma reacţiei cu radicali alchili (acid ascorbic, analgină, rezorcină, salsolin etc.). Ei întrerup reacţia oxidării prin legarea radicalului alchilic (R·) pînă la ramificarea lanţului, ducînd la efectul scontat numai în lipsa oxigenului, deoarece moleculele reacţionează imediat cu radicali alchili;

2) inhibitori care întrerup lanţul după reacţia în locul radicalului peroxid (fenolii aromatici, aminele aromatice, aminofenolii). Aceşti antioxidanţi reacţionează cu radicalii peroxizi conform ecuaţiei:



$$RO_2^{\cdot} + InH \rightarrow ROOH + In^{\cdot},$$

unde InH exprimă antioxidantul; $In^{\cdot}$ — radicalul antioxidant puţin activ.

Acţiunea de torpilare a inhibitorului depinde aici de viteza reacţiei dintre radicalul peroxid şi inhibitor, de intensitatea radicalilor $In^{\cdot}$ rezultaţi (cu cît este mai puţin activ $In^{\cdot}$, cu atît este mai puternic efectul de torpilare), precum şi de stabilitatea inhibitorului la acţiunea directă a oxigenului;

3) inhibitori ce distrug hidroperoxizii. Aceşti antioxidanţi transformă hidroperoxizii în compuşi care nu formează radicali liberi, slăbesc procesul de oxidare. Ei conţin atomi de sulf, fosfor, azot (natriu sulfit, natriu metabisulfit, rongalit, tiouree, metionină, cisteină). Acţiunea de inhibare a acestor antioxidanţi este cu atît mai puternică cu cît e mai mare viteza reacţiei lor cu hidroperoxidul.

Un grup aparte de substanţe care încetinesc procesul oxidării substanţelor medicamentoase îl constituie complexonii. Degradarea substanţelor medicamentoase este catalizată de prezenţa ionilor metalici bi- şi trivalenţi. Cei mai activi sînt, în ordine: Pb^{2+}, Zn^{2+}, Co^{2+}, Fe^{2+}, Mn^{2+}, Ni^{2+}, Ca^{2+}, Mg^{2+}, Al^{3+}, Cr^{3+}. Ionul Cu^{2+} acţionează ca oxidant chiar şi în absenţa aerului.

Ionii nimeresc în soluţiile substanţelor medicamentoase din sticla recipientelor ori în calitate de impurităţi prezente în substanţele medicamentoase. Cu scopul stabilizării soluţiilor se folosesc în acest caz trilonul B, calciul tetacin, care leagă cationii metalelor în compuşi complecşi inactivi faţă de hidroperoxizi.

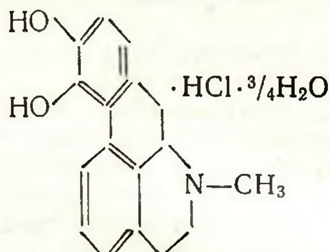
Un exemplu caracteristic de utilizare a complexului de stabilizatori este soluţia de apomorfină clorhidrat, care se prepară în condiţii de farmacie după următoarea prescripţie:

Rp.: *Apomorphini hydrochloridi 10,0*
Analgini 0,5
Cysteini 0,2
Sol. Acidi hydrochlorici 0,1 N 40 ml
Aquae pro injectionibus ad 1000 ml

Sterilisetur!

D. S. *Pentru injecţii, cîte 3 ml, subcutanat.*

Molecula aromorfinei poate fi reprezentată astfel:



Existenţa a doi radicali fenolici în moleculă condiţionează oxidarea rapidă a ei de către oxigenul din aer. Soluţiile apoase capătă culoare azurie-verzuie, acţiunea terapeutică a substanţei medicamentoase scade brusc. Iată de ce în scopul obţinerii unei soluţii stabile se utilizează un stabilizator complex, alcătuit din analgină (rupe lanţul oxidării prin legarea radicalului peroxid) şi cisteină (distruge hidroperoxidul). Pentru a înlătura acţiunea de catalizator a ionilor de hidroxid, soluţia se prepară cu acid clorhidric.

Izotonizarea soluţiilor injectabile. Farmacopeea prevede izotonizarea soluţiilor injectabile apoase. Soluţiile cu presiunea osmotică egală cu presiunea osmotică a serului sanguin, a lichidului lacrimal sau a umorilor organismului se numesc convenţional soluţii izotonice (gr. *isos — aceeaşi, tonus* — presiune).

Izotonice trebuie să fie soluţiile injectabile destinate pentru administrarea subcutanată, intravenoasă şi intraarterială. Pentru tratarea unor maladii se administrează intravenos şi soluţii hipertonice sau concentrate (presiunea osmotică mai mare de 0,74 MPa) şi hipotonice sau diluate (presiunea osmotică — sub 0,74 MPa). Ele se folosesc numai în anumite concentraţii şi în cantităţi strict calculate, deoarece soluţiile concentrate în cantităţi mari pot provoca dehidratarea celulelor vii şi plasmoliza (zbîrcirea eritrocitelor), iar cantităţile mari de soluţii diluate — mărirea gradului de îmbibare a celulelor şi hemoliza (ruperea şi dizolvarea eritrocitelor).

Izotonizarea soluţiilor injectabile se realizează prin adăugare de natriu clorid, glucoză, natriu sulfat sau alte substanţe care nu interacţionează cu substanţele active.

Calcularea concentraţiilor izotonice ale soluţiilor. Există cîteva metode de calculare a izotonizării soluţiilor:

metoda bazată pe legea Want—Goff sau ecuaţia Mendeleev—Clapeiron;

metoda bazată pe valorile punctelor crioscopice ale soluţiilor izotonice (metoda crioscopică);

aplicarea echivalentului izotonic după natriu clorid a substanţelor medicamentoase, precum şi folosirea nomogramelor.

Conform legii Want-Goff şi ecuaţiei Mendeleev—Clapeiron, s-a stabilit că pentru a afla cantitatea de substanţă (m_s) care trebuie

dizolvată în 1000 ml de apă spre a obține o soluție izotonică dintr-un neelectrolit (glucoză, hexametilentetramină etc.), se va multiplifica masa sa moleculară (M) cu 0,29, de unde va rezulta formula: $m_s = 0{,}29\,M$.

Exempli causa: Determinarea concentrației izotonice a soluției de hexamentilentetramină (masa moleculară 140).

La prepararea 1000 ml soluție e necesar de luat: $140 \times 0{,}29 = 40{,}0$ g hexametilentetramină. Prin urmare, la 100 ml de soluție sînt necesare 4,0 g hexametilentetramină, iar concentrația izotonică a acesteia constituie 4%.

Calcularea concentrațiilor izotonice a soluțiilor de electroliți. În cazul electroliților se va ține seama de numărul ionilor în care ei disociază. Experimental s-a stabilit că ionii disociați se comportă față de presiunea osmotică ca moleculele întregi. Un electrolit influențează pînă la o anumită concentrație presiunea osmotică după numărul de ioni disociați (nu după concentrația sa molară). În urma disocierii electrolitului se formează un număr dublu, triplu etc. de «particule active». În consecință, pentru a determina presiunea osmotică reală va fi necesar să se țină cont de numărul de ioni disociați, numit și grad de disociere (va fi notat în calcule cu simbolul α). Cantitatea de substanță (m_s) cu masa moleculară (M), necesară pentru obținerea volumului (V) scontat de soluție izotonică se exprimă prin formulele:

$$m_s = \frac{0{,}29 \cdot M \cdot V}{i \cdot 1000};$$

$$i = 1 + \alpha(n - 1),$$

unde i este coeficientul izotonic, care ne arată de cîte ori se mărește datorită disocierii electrolitice numărul particulelor elementare ale substanței dizolvate comparativ cu numărul inițial de molecule nedizolvate; α — gradul de disociere; n — numărul particulelor obținute dintr-o singură moleculă prin disociere.

Vom menționa că gradul de disociere depinde de natura substanței medicamentoase utilizate la prepararea soluțiilor injectabile.

Pentru comoditatea efectuării calculelor electroliții se împart după gradul de disociere în patru grupuri.

Primul grup e constituit de electroliți binari monovalenți de tipul C^+A^- (exemplu: $NaCl$, KCl, $NaNO_2$). Gradul de disociere (α) este egal cu 0,86 (din 100 de molecule 86 disociază, iar 14 nu disociază). Numărul de particule rezultate dintr-o singură moleculă prin disociere (n) este egal cu 2.

$$m_s = \frac{0{,}29 \cdot M}{1 + 0{,}86(2-1) \cdot 1000} = \frac{0{,}29 \cdot M}{1{,}86 \cdot 1000} = 0{,}156\ g \cdot mol/l.$$

Coeficientul izotonic este egal cu 1,86.

Grupul doi e alcătuit din electroliții trinari de tipul $C^{++}A_2^-$ și $C^+_2A^{--}$ (exemplu: $CaCl_2$, $MgCl_2$, K_2SO_4, Na_2SO_4). Gradul de di-

sociere este egal cu 0,75; $n=3$.

$$m_s=\frac{0{,}29\cdot M}{1+0{,}75(3-1)\cdot 1000}=\frac{0{,}29\cdot M}{2{,}5\cdot 1000}=0{,}116\ g\cdot mol/l.$$

Coeficientul izotonic este egal cu 2,5.

Grupul trei îl reprezintă electroliţii binari $C^{++}A^{--}$ (exemplu: $ZnSO_4$, $MgSO_4$, $CuSO_4$, $FeSO_4$). Gradul de disociere este egal cu 0,50; $n=2$.

$$m_s=\frac{0{,}29\cdot M}{1+0{,}5(2-1)\cdot 1000}=\frac{0{,}29\cdot M}{1{,}5\cdot 1000}=0{,}207\ g\cdot mol/l.$$

Coeficientul izotonic este egal cu 1,5.

Exempli cauza: Determinarea concentraţiei izotonice a soluţiei de natriu clorid.

Masa moleculară a natriului clorid este 58,45; $i=0{,}86$; $n=2$.

$$m_s=\frac{0{,}29\cdot M\cdot V}{1+0{,}86(2-1)\cdot 1000}=\frac{0{,}29\cdot 58{,}45\cdot 100}{1+0{,}86(2-1)\cdot 1000}=0{,}906\ g\ sau\ 0{,}9\%,$$

ori $0{,}156\cdot M=0{,}156\cdot 58{,}45=9{,}06\ g/l$ sau $0{,}9\%$.

Coeficientul izotonic pentru electroliţii slabi din grupul patru (acid boric, acid citric) constituie 1,1.

Calcularea concentraţiei izotonice după această metodă permite obţinerea unor rezultate corecte numai cînd se lucrează cu substanţe medicamentoase care prezintă electroliţi binari monovalenţi. Pentru unele substanţe medicamentoase se obţin rezultate imprecise, care se explică prin gradul diferit de disociere, dependent de concentraţia soluţiilor substanţelor medicamentoase respective.

Calcularea concentraţiilor izotonice prin metoda crioscopică. Concentraţia izotonică poate fi determinată cu ajutorul formulelor bazate pe valoarea punctelor crioscopice ale soluţiilor, avînd în vedere faptul că soluţiile cu concentraţii molare egale cu puncte crioscopice identice.

Constanta crioscopică a plasmei sangvine constituie 0,52° ($\Delta t°$)*. Pentru a efectua calculele este necesar de a cunoaşte constantele crioscopice ale soluţiilor 1% de substanţe medicamentoase respective (tab. 27).

Folosind datele din tabel, concentraţia izotonică a soluţiei respective poate fi uşor calculată din relaţia:

1% — — — — — — — $\Delta t°$
x — — — — — — — — 0,52°,

$$x=\frac{0{,}52°\cdot 1\%}{\Delta t°},$$

---

* Constanta crioscopică (Δt) a soluţiei de substanţă medicamentoasă 1% determină cu cîte grade scade temperatura de îngheţ a soluţiei substanţei medicamentoase comparativ cu temperatura de îngheţ a solventului.

Tabelul 27

Constantele crioscopice ale soluțiilor de substanțe medicamentoase

Denumirea substanței	Δt a soluției substanței medicamentoase 1%
Acidum ascorbinicum	0,105
Acidum boricum	0,283
Acidum nicotinicum	0,145
Aethylmorphini hydrochloridum	0,088
Apomorphini hydrochloridum	0,080
Atropini sulfas	0,073
Barbitalum-natrium	0,170
Cocaini hydrochloridum	0,090
Dicainum	0,109
Dimedrolum	0,120
Glucosum anhydricum	0,100
Hexamethylentetraminum	0,130
Homatropini hydrobromidum	0,096
Hydrocortisoni-natrium	0,380
Kalii iodidum	0,240
Kalii nitras	0,324
Morphini hydrochloridum	0,086
Natrii chloridum	0,576
Natrii iodidum	0,222
Natrii nitris	0,481
Natrii sulfas	0,150
Novocainum	0,122
Zinci sulfas	0,085

unde x exprimă concentrația izotonică a soluției; Δt° — constanta crioscopică a soluției de substanță medicamentoasă 1%.

Exempli causa: Determinarea concentrației izotonice a soluției de glucoză (constanta crioscopică a soluției de 1% este egală cu 0,1°).

$$x = \frac{0{,}52° \cdot 1\%}{0{,}1°} = 5{,}2\%.$$

Determinarea concentrației izotonice a soluției de natriu clorid (constanta crioscopică a soluției de 1% este egală cu 0,576).

$$x = \frac{0{,}52° \cdot 1\%}{0{,}576} = 0{,}903\%.$$

Formula generală pentru calcularea cantității de substanță, necesară la prepararea soluției izotonice:

$$m_{s1} = \frac{0{,}52° \cdot V}{\Delta t° \cdot 100},$$

unde m_{s1} exprimă cantitatea de substanță necesară pentru izotonizare; *g;* V — volumul, *ml.*

Formulele de calcul pentru izotonizarea soluțiilor compuse vor

avea următoarea structură:

$$m_{s2}=\frac{(0,52°-\Delta t_2°)\cdot V}{\Delta t_1°\cdot 100}$$ (pentru prescripțiile binare);

$$m_s=\frac{0,52°-(\Delta t_2°+\Delta t_3°+\ldots)\cdot V}{\Delta t_1°\cdot 100}$$ (pentru prescripțiile trinare).

Exempli causa: Rp.: *Atropini sulfatis 0,2*
Morphini hydrochloridi 0,4
Natrii chloridi q. s.
U. f. solutio izotonicae 20 ml
Sterilisetur!
D. S. *Pentru injecții intramusculare, cîte 1 ml de 3 ori/zi.*

In calcule se folosesc datele din tabelul 27. Constanta crioscopică a soluției de atropină sulfat 1% ($\Delta t°_2$) = 0,073°C. Constanta crioscopică a soluției de morfină clorhidrat 1% ($\Delta t°_3$) = 0,086°C, iar pentru soluția de 2% — 0,172°C. Constanta crioscopică a soluției de natriu clorid 1% ($\Delta t°_1$) = 0,576°C.

Avem, deci:

$$m=\frac{0,52°-(0,073°+0,172°)\cdot 20}{0,576°\cdot 100}=0,1$$ g natriu clorid.

Pentru izotonizarea a 20 ml soluție injectabilă sînt necesare 0,1 g natriu clorid.

Izotonizarea soluțiilor injectabile prin metoda crioscopică are și unele inconveniente, întrucît în procesul determinării constantelor crioscopice nu există o dependență proporțională strictă dintre constanță și concentrație.

Calcularea concentrațiilor izotonice a soluțiilor de substanțe medicamentoase cu aplicarea echivalentului izotonic după natriu clorid. Echivalentul izotonic după natriu clorid al substanțelor medicamentoase exprimă cantitatea de natriu clorid care condiționează obținerea presiunii osmotice, echivalentă cu 1,0 g de substanță medicamentoza (tab. 28).

Această metodă este una dintre cele mai pe larg răspîndite în practica farmaceutică.

Exempli causa: Rp.: *Sol. Natrii bromidi isotonicae 100 ml*
Sterilisetur!
D.S. *Pentru injecții, cîte 5 ml intravenos, de 2 ori/zi.*

Echivalentul natriului bromid după natriu clorid constituie 0,62 g. Avem:

1,0 g NaBr — — — — — — — — — — — — — — *0,62* g NaCl
x g NaBr — — — — — — — — — — — — — — *0,9* g NaCl.

Tabelul 28

Echivalenţii după natriu clorid pentru cele mai uzuale substanţe medicamentoase

Denumirea substanţei	Echivalenţii
Acidum ascorbinicum	0,18
Acidum boricum	0,53
Acidum nicotinicum	0,25
Aethylmorfini hydrochloridum	0,15
Argentum nitras	0,33
Atropini sulfas	0,10
Calcii chloridum	0,36
Calcii gluconas	0,16
Dicainum	0,18
Dimedrolum	0,20
Ephedrini hydrochloridum	0,28
Euphyllinum	0,17
Glucosum anhydricum	0,18
Homatropini hydrobromidum	0,16
Kalii chloridum	0,76
Kalii iodidum	0,35
Magnesii sulfas	0,14
Morphini hydrochloridum	0,15
Natrii bromidum	0,62
Natrii citras	0,30
Natrii hydrocarbonas	0,65
Natrii nitris	0,83
Natrii salicylas	0,35
Natrii sulfas	0,23
Natrii tetraboras	0,34
Natrii thiosulfas	0,30
Natrii phosphas	0,40
Nicotinamidum	0,20
Novocaini hydrochloridum	0,18
Papaverini hydrochloridum	0,10
Physostigmini salicylas	0,16
Pilocarpini hydrochloridum	0,22
Promedolum	0,22
Scopolamini hydrobromidum	0,11
Strichnini nitras	0,12
Zinci sulfas	0,12

$$x=\frac{0,9}{0,62}=1,4 \text{ g NaBr.}$$

Prin urmare, concentraţia izotonică a soluţiei de natriu bromid constituie 1,4%.

Exempli causa: **Rp.:** *Sol. Papaverini hydrochloridi 2% 100 ml*
Natrii chloridi q. s.
U. f. solutio isotonicae
Sterilisetur!
M. D. S. Pentru injecţii, cîte 2 ml intramuscular de 2 ori/zi.

Echivalentul paraverinei clorhidrat după natriu clorid constituie 0.1.

Avem:

$$1{,}0\ g \text{ paraverină clorhidrat} --- 0{,}1\ g \text{ NaCl}$$
$$2{,}0\ g ------------- x\ g \text{ NaCl.}$$

$$x=\frac{2\cdot 0{,}1}{1}=0{,}2\ g \text{ NaCl.}$$

Pentru prepararea a 100 ml soluţie izotonică de papaverină clorhidrat se vor adăuga 0,7 g natriu clorid.

Filtrarea soluţiilor injectabile. Documentele tehnice de normare prevăd filtrarea soluţiilor injectabile şi perfuzabile, pentru a se realiza soluţii limpezi. Dependent de proprietăţile şi cantitatea lichidului de filtrat, precum şi de calitatea lui se folosesc diferite materiale filtrante, care trebuie să corespundă următoarelor cerinţe: să aibă structură care asigură reţinerea efectivă a particulelor de anumite dimensiuni, păstrînd concomitent trecerea sporită a lichidului filtrant prin material; să suporte sterilizarea termică; să nu impurifice soluţia cu fibre şi particule şi să nu acţioneze cu substanţele medicamentoase; să fie biologic inerte.

In funcţie de mecanismul de reţinere a particulelor, deosebim filtre în profunzime (sub formă de plăci) şi filtre-membrană (sub formă de ecran).

In filtrele în profunzime particulele şi microorganismele se reţin obişnuit în locurile de intersecţie a fibrelor filtrelor ori în urma absorbţiei pe materialele filtrante. In calitate de filtre în profunzime se folosesc: materiale fibroase de bumbac (vată, tifon); sticlă aglomerată (obţinută prin ardere) sau sub formă de fibre; porţelanul; materiale care conţin fibre de polimeri.

Filtrele-membrană prezintă site cu mărimea medie a porilor în diapazonul 5—20 µm, care conţin fază solidă ce nu depăşeşte 0,1%; mărimea porilor nu întrece 40 µm. In calitate de filtre-membrană se foloseşte hîrtie de filtru pentru laborator. Efectul sită al filtrelor-membrană se datoreşte impurificării mai rapide a acestora, comparativ cu filtrele în profunzime, de aceea în perspectivă vor putea fi utilizate concomitent ambele tipuri de filtre.

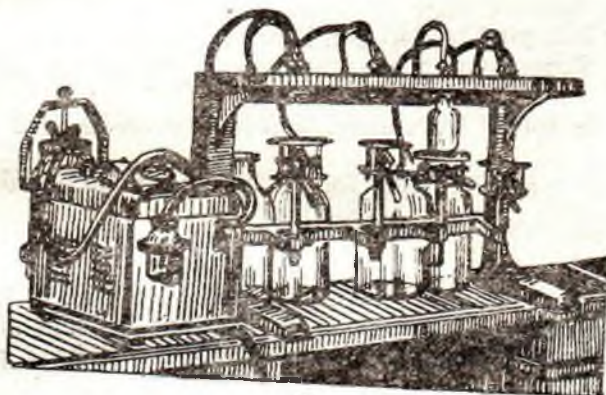
Cu scopul filtrării soluţiilor injectabile, în practica farmaceutică se folosesc filtre combinate (din vată hidroscopică medicală, hîrtie de filtru de laborator, tifon), mai ales filtre de hîrtie ce nu conţine cenuşă, întrucît celelalte tipuri nu pot fi aplicate. Actualmente, pentru filtrarea soluţiilor injectabile se folosesc şi dispozitive de filtrare la vid. Tot în aceste scopuri se folosesc şi pîlnii speciale de sticlă.

Dependent de mărimea porilor, după cum a mai fost indicat, deosebim filtre de patru mărimi, dintre care cele cu nr. 3 şi nr. 4 sînt folosite pentru filtrarea soluţiilor injectabile şi oftalmice. Aceste filtre se prepară din sticlă chimic neutră şi stabilă, de aceea pot fi sterilizate cu aer încălzit.

Dacă filtrele de sticlă se impurifică cu substanţe organice, ele se

prelucrează cu amestec cromic (10,0 g kaliu bicromat şi 90,0 g acid sulfuric concentrat), apoi se spală cu apă purificată pînă la îndepărtarea ionilor de sulf şi se sterilizează cu aer încălzit ori cu vapori sub presiune.

La prepararea cantităţilor considerabile de **soluţii injectabile în** calitate de material filtrant mai frecvent se foloseşte ţesătură de mătase de paraşută (articol 1236), sită de lavsan (articol 22310) şi hîrtie de filtru, care se aranjează în următoarea ordine: sită de lavsan (un strat), sită de mătase (2 straturi), hîrtie de filtru (3 straturi), ţesătură de mătase (2 straturi), ţesătură de lavsan (1 strat). Înainte de filtrarea soluţiilor ţesăturile se sterilizează cu vapori fluenţi timp de 15—20 min, iar după terminarea procesului se spală cu



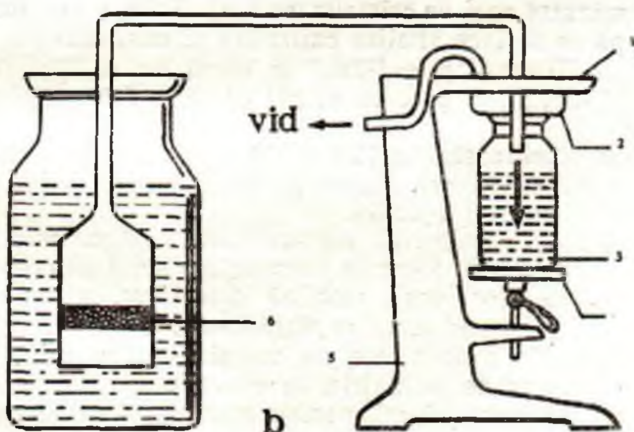


Fig. 108. Dispozitiv de filtrare a soluţiilor injectabile cu vid model *AFPR:*

a — aspect; *b* — schemă; *1* — panou metalic; *2* — cameră pentru vid; *3* — vas de colectare a filtratului; *4* — fixator excentric; *5* — suport; *6* — filtru revers din sticlă.

Lotos, se clătesc cu apă purificată și se usucă. Se păstrează în casolete ermetic închise.

Actualmente, tot mai frecvent se folosesc pentru filtrare materiale din fibre sintetice pe bază de polivinil clorid, lavsan, polipropilen etc. Astfel, materialele filtrante nețesute din polipropilenă topită pentru purificarea soluțiilor de impurități mecanice au fost apreciate pozitiv din punct de vedere chimico-sanitar și toxicologic, ele fiind inerte față de soluțiile apoase într-un diapazon vast de pH-uri și supunîndu-se regenerării, sterilizării termice cu vapori sub presiune. Soluțiile pentru injecții se filtrează prin 5—7 straturi polipropilenă sub presiune sau la vid.

Sînt răspîndite filtre construite pe baza celulozei acetat *Vladipor* (de tipul *MFA*), care se produc de 10 mărimi. La filtrarea soluțiilor injectabile se folosesc filtre de tipurile *MFA-3, MFA-4*, cu diametrul porilor de la 0,25 pînă la 0,45 μm. Frecvent în practica farmaceutică se folosește dispozitivul pentru filtrare cu vid model *AFRP* (fig. 108).

Exemple de soluții injectabile. *Soluții injectabile fără adaos de stabilizatori.*

Exempli causa: **Rp.:** *Sol. Natrii bromidi 20% 100 ml*
Sterilisetur!
D. S. *Pentru injecții, cîte 5 ml intravenos o dată/zi.*

Forma medicamentoasă prescrisă prezintă o soluție injectabilă pentru administrare intravenoasă, cu conținut de substanță medicamentoasă anodină formată din acid puternic și bază puternică; este fotosensibilă.

In condiții aseptice, în balonul cotat cu capacitatea 100 ml se aduce o parte de apă pentru injecții, în care se dizolvă 22,0 g natriu bromid (conținutul apei de cristalizare 1%). Soluția se aduce cu apă la cotă. După ce se face analiza calitativă și cantitativă a natriului bromid, ea se filtrează prin filtrul de sticlă nr. 4, apoi se verifică la incluziuni mecanice, precum și pH-ul (5,4—7,0). Recipientul se închide etanș.

Soluția se sterilizează la 120°+2°C timp de 8 min, se verifică calitatea ei după sterilizare. Forma medicamentoasă finită se etichetează: «Steril», «Pentru injecții».

Soluții injectabile preparate din substanțe medicamentoase ce necesită stabilizarea acidă. Sărurile formate din acizi puternici și baze slabe (novocaină clorhidrat, morfină clorhidrat, atropină sulfat, scopolamină hidrobromid etc.) se stabilizează cu soluție 0,1 N acid clorhidric. Soluțiile concentrate de atropină sulfat se prepară în farmaciile spitalelor de psihiatrie, în concentrație 1%, 2,5% și în volume ce nu depășesc 10 ml, pentru administrare individuală.

Exempli causa: **Rp.:** *Sol. Atropini sulfatis 1% 10 ml*
Sterilisetur!
D. S. *Pentru injecții intramusculare în psihiatrie, la tratarea psihozelor.*

Această formă medicamentoasă prezintă o soluție injectabilă cu conținut de substanță medicamentoasă toxică (atropină sulfat) obținută din bază slabă și acid puternic, care necesită stabilizarea cu acid clorhidric.

In condiții aseptice, în balon cotat se aduc aproximativ 2/3 apă pentru injecții, 0,1 g atropină sulfat, 0,1 ml soluție acid clorhidric 0,1 N; totul se aduce cu apă la cotă. Se efectuează analiza calitativă și cantitativă, se determină valoarea pH-lui (3,0—4,5), limpezimea și colorația soluției. Recipientul se închide etanș.

Soluția se sterilizează la 120°+2°C timp de 8 min. Forma medicamentoasă finită se conservează la o temperatură ce nu depășește 25°C, la loc ferit de lumină. Aparține la lista A; termenul de valabilitate 30 de zile.

Soluții injectabile preparate din substanțe medicamentoase ce necesită stabilizare alcalină. Soluțiile formate din baze puternice și acizi slabi (cafeină și natriu benzoat, natriu tiosulfat, natriu nitrit etc.) se stabilizează cu soluție 0,1 N natriu hidroxid sau cu natriu hidrocarbonat.

Exempli causa: Rp.: *Sol. Natrii nitritis 1% 50 ml*
Sterilisetur!
D. S.: *Pentru injecții, cîte 15 ml intravenos.*

Forma medicamentoasă prescrisă în această rețetă prezintă o soluție injectabilă pentru administrare intravenoasă, cu conținut de substanță medicamentoasă puternic activă, obținută din bază puternică și acid slab.

In condiții aseptice, în balonul cotat cu capacitatea 50 ml se aduce o parte de apă pentru injecții, 0,5 g natriu nitrit, se adaugă 20 picături de soluție 0,1 N natriu hidroxid (conform Farmacopeii: 2 ml soluție 0,1 N natriu hidroxid la 100 ml soluție injectabilă). Soluția se aduce la cotă cu apă pentru injecții, se filtrează prin filtrul de sticlă nr. 4. Se controlează apoi calitativ și cantitativ, precum și la incluziuni mecanice. Recipientul se închide etanș, soluția se sterilizează la 120°+2°C timp de 8 min.

Se verifică calitatea soluției după sterilizare. Forma medicamentoasă finită se etichetează: «Steril», «Pentru injecții».

Soluții injectabile preparate din substanțe medicamentoase ușor oxidabile. La prepararea soluțiilor injectabile ce conțin substanțe medicamentoase ce se oxidează ușor în urma acțiunii oxigenului din aer (acid ascorbic, apomorfină clorhidrat, novocainamidă, streptocidă solubilă, natriu sulfat etc.) se folosesc antioxidanți.

Exempli causa: Rp.: *Sol. Acidi ascorbinici 5% 50 ml*
Sterilisetur!
D. S. *Pentru injecții, cîte 1 ml de 2 ori/zi intramuscular.*

Forma medicamentoasă prescrisă în această rețetă prezintă o soluție injectabilă cu substanță ușor oxidabilă, fotosensibilă (acid ascorbic), care condiționează un mediu acidic puternic (mărimea pH-ului soluției de 1% constituie 2,0). Pentru neutralizare, se adaugă du-

pă calcule stechiometrice natriu hidrocarbonat și antioxidant (natriu metabisulfit sau natriu sulfit). În condiții aseptice, în balonul cotat cu capacitatea 50 ml se aduce o parte de apă pentru injecții proaspăt fiartă, se dizolvă în ea 2,5 g acid ascorbic, 1,19 g natriu hidrocarbonat și 0,1 g natriu sulfit anhidru (sau 0,05 g natriu metabisulfit). Soluția se aduce cu apă pentru injecții proaspăt fiartă la cotă, se sterilizează la 100°C timp de 15 min.

Controlul soluției preparate se înfăptuiește conform documentelor de normare. Preparatul finit se etichetează: «Steril», «Pentru injecții».

Soluție injectabilă de glucoză.

Exempli causa: Rp.: *Sol. Glucosi 5% 200 ml*
Sterilisetur!
D. S. *Pentru injecții, cîte 10 ml intravenos.*

Forma medicamentoasă prescrisă prezintă o soluție injectabilă pentru administrare intravenoasă, cu substanță medicamentoasă ușor oxidabilă și apă de cristalizare.

Soluția de glucoză suferă la sterilizare modificări și colorări în galben, care depind de concentrație, temperatură, timpul de încălzire și concentrația ionilor de hidrogen. Ca rezultat, se formează acizi organici (lactic, acetic, gluconic, formic), aldehidă oximetilfurfurolică. De aceea, pentru a stabiliza glucoza se folosește așa-numitul stabilizator pentru glucoză, care se prepară în farmacii, avînd componența:

Natriu clorid 5,2 g
Acid clorhidric diluat 4,4 ml
Apă pentru injecții pînă la 1000 ml.

Stabilizatorul se adaugă în cantitate de 5% din volumul soluției glucozei, independent de concentrația acesteia.

Glucoza conține apă de cristalizare, procentul căreia este indicat pe eticheta recipientului și deci se ia în cantități mai mari. Conform prescripției, se vor lua 12,0 g glucoză cu conținut de apă de cristalizare 10%. Calculele se fac după formula:

$$x = \frac{a \cdot 100}{100 - b},$$

unde x — exprimă cantitatea de glucoză cu conținut de apă de cristalizare luată în lucru, *g*; a — cantitatea de glucoză anhidră după prescripție, *g*; b — procentul de apă de cristalizare conform analizei. Pentru prescripția dată, cantitatea stabilizatorului va alcătui 10 ml.

In condiții aseptice, într-un balon cotat, în aproximativ 2/3 din volumul de apă pentru injecții se dizolvă la încălzire 12,0 g glucoză, se adaugă la ea 10 ml soluție de stabilizator pentru glucoză. Soluția se aduce cu apă pentru injecții pînă la 200 ml, se sterilizează imediat după preparare la 120°+2°C timp de 8 min. Preparatul finit se etechetează: «Steril», «Pentru injecții».

Tabelul 29

Componența electrolitică aproximativă a lichidelor compartimentale, mEq

	Plasmă (3 l)	Lichid intracelular (12 l)	Lichid intercelular (30 l)
Cationi Ca^{++}	5	4	3
K^+	5	4	155
Mg^{++}	2	2	35
Na^+	142	144	10
Anioni Cl^-	103	116	3
HCO_2^-	27	29	10
PO_4^{--}	2	2	100
SO_4^{--}	1	1	10
Raportul Na:K	28:1	28:1	1:15
Altele	5	6	20

Prepararea perfuziilor

Perfuziile prezintă soluții injectabile cu conținut de electroliți, substanțe energetice, reconstituante, medicamentoase. Se administrează intravenos în cantități mari, picătură cu picătură, în scopul completării lichidelor pierdute de organism, alimentației parenterale sau ca tratament medicamentos. La prepararea lor se folosește ca vehicul numai apa pentru injecții, substanțele fiind dispersate molecular, coloidal, mai rar — sub formă de emulsie.

Se prepară și se administrează perfuziile în cantități mari — pînă la cîțiva litri, durata de administrare alcătuind de la 30 min pînă la cîteva ore, în funcție de cantitate. Se condiționează în flacoane de 100—500 ml, fără conservanți.

Perfuziile trebuie să fie izotonice, să aibă pH=7,4 și o compoziție ionică cît mai apropiată de lichidele organismului (tab. 29), să fie sterile, apirogene, să se elimine complet din organism, să nu împiedice funcționarea organelor, să aibă componență fizico-chimică constantă, să nu fie toxice, să nu aglutineze eritrocitele etc.

Conform scopului terapeutic distingem perfuzii:

pentru restabilirea echilibrului hidric, acido-bazic, sau ionic ale organismului (soluție izotonică natriu clorid, perfuzia Ringer, perfuzia Ringer—Lokk, lactasol, acesol, disol, trisol, hlosol etc.);

soluții coloidale substituente ale plasmei (cu dextran, gelatinol etc.);

cu substanțe energetice și reconstituante (hidrolizină, aminopeptid, poliamină etc.);

substituente de sînge cu acțiune dezintoxicantă (hemodez, polidez);

substituente de sînge cu funcție de transportare a oxigenului (carbon fluorid);

substituente de sînge cu acțiune complexă.

Mai frecvent, în farmacii se prepară perfuzii izotonice și fiziologice pentru restabilirea echilibrului hidric, acido-bazic sau ionic

ale organismului. Pe lîngă soluții fiziologice izotonice, mai există soluții izohidrice și izoionice.

Izohidrice se numesc soluțiile în care concentrația ionilor de hidrogen corespunde concentrației lor din plasma sanguină (pH=7,34—7,36). Ele trebuie să posede proprietatea de a menține concentrația ionilor de hidrogen la nivel constant, deoarece în procesul activității vitale a organismului se formează produse de schimb cu reacție acidă, neutralizarea cărora se înfăptuiește cu ajutorul sistemelor-tampon ale sîngelui. Pentru ca soluțiile să fie izohidrice, în ele se adaugă amestecuri-tampon respective, care sînt inerte pentru organism și nu reacționează cu substanțele medicamentoase din soluție (tab. 30). Este cert faptul că valoarea pH-ului soluțiilor pentru perfuzii are mare importanță și din punct de vedere al stabilității lor.

Tabelul 30

Sistemele-tampon utilizate la menținerea pH-ului soluției injectabile

Soluțiile	pH
Acetate	3,5—5,5
Citrate	2,5—6,5
Carbonate	9,5—11,0
Glutamate	8,2—10,2
Phosphate	6,0—8,0
Tartrate	9,5—11,0

Se numesc izoionice soluțiile care conțin cei mai importanți ioni din punct de vedere biologic, aproximativ în aceleași proporții ca și plasma sanguină. Componentul de bază al soluției fiziologice izoionice este partea salină principală a plasmei sîngelui — natriul clorid. Pe lîngă el, aceste soluții conțin și ioni antagoniști, deoarece administrarea îndelungată a natriului clorid poate provoca dezechilibrul salin și, respectiv, dereglări funcițonale în organism. În calitate de ioni antagoniști fiziologici se prescrui sărurile de kaliu și calciu. Pentru crearea potențialului de oxidoreducere și pentru alimentarea celulelor, în componența unor soluții fiziologice se adaugă glucoză.

Uneori apare necesitatea ca viscozitatea soluției să corespundă cu cea a plasmei sanguine (1,5—1,65 cP). Cu acest scop, în soluție se introduce un coloid, care făcînd soluția mai vîscoasă o reține mai îndelung în albia sanguină. Coloidul nu trebuie să provoace alergii și să intre în reacție cu părțile componente ale sîngelui și altor lichide biologice.

Exemple de perfuzii.

Exempli causa: **Rp.:** *Sol. Natrii hydrocarbonatis 3% 1000 ml*
Sterilisetur!
D. S. *Pentru perfuzie.*

In procesul preparării perfuziei prescrise de natriu hidrocarbonat apar dificultăţi cauzate de formarea unor soluţii tulburi sau chiar a unui sediment neînsemnat rezultat pe parcursul sterilizării, fenomenele fiind cauzate de interacţiunea produselor hidrolizei acestei substanţe cu resturile de ioni de calciu şi magneziu în substanţa medicamentoasă, precum şi din sticla flaconului în procesul sterilizării. De aceea documentele tehnice de normare recomandă folosirea natriului hidrocarbonat «chimic pur», «pur pentru analize» sau «pentru injecţii».

In condiţii aseptice, într-un balon cotat cu capacitatea 1000 ml se toarnă aproximativ 500 ml apă pentru injecţii. La temperatura 15—20°C se dizolvă în apă 30 g natriu hidrocarbonat, amestecul se aduce cu apă pentru injecţii pînă la 1000 ml. Balonul se închide bine şi se agită slab. Soluţia rezultată se filtrează în flacoane tip sînge conservat, astfel ca să rămînă un spaţiu liber de 1/3 din volumul acestora. Flacoanele se închid ermetic cu căpăcele de aluminiu şi se sterilizează la 120° +2°C timp de 15 min. Pentru a evita pierderile de bioxid de carbon, ele se introduc în autoclavă cu dopul în jos; autoclava se deschide numai după răcire completă.

Soluţia sterilă finită poate fi folosită nu mai devreme decît peste 2 ore după răcire, agitînd flacoanele pentru a dizolva complet bioxidul de carbon. Inainte de administrare se verifică limpezimea soluţiei.

Exemplu causa: **Rp.:** *Sol. Ringer—Lokk 1000 ml*
Sterilisetur!
D. S. *Pentru perfuzii.*

Componenţa:
Natriu clorid 9,0 g
Kaliu clorid 0,2 g
Calciu clorid 0,2 g
Natriu hidrocarbonat 0,2 g
Glucoză 1,0 g
Apă pentru injecţii pînă la 1000 ml.

Deoarece în reţetă este prescrsă glucoză, care necesită aplicarea unui stabilizator acid, şi natriu hidrocarbonat, care creează mediu bazic, se prepară separat două soluţii: 500 ml soluţie de natriu hidrocarbonat (pH=7,8—8,6) şi celelalte ingrediente şi glucoza în alte 500 ml de apă pentru injecţii (pH=5,5—6,5). Perfuzia rezultată după amestecarea ambelor soluţii prezintă soluţie limpede, cu gust sărat, fără miros, cu pH=7,5—8,2.

O particularitate a acestei perfuzii constă în faptul că ambele soluţii se sterilizează separat la 120°+2°C timp de 15 min şi se păstrează tot separat la temperatura camerei nu mai mult de 30 de zile. Perfuzia rezultată după amestecarea lor, e valabilă pentru administrare timp de 24 ore.

Cantităţile de substanţe medicamentoase la 1000 ml soluţie pentru perfuzie sînt reglementate de Farmacopee (tab. 31).

Tabelul 31

Exemple de perfuzii preparate în farmacie (cantitatea substanței medicamentoase la 1000 ml soluție)

Denumirea perfuziilor	NaCl	KCl	CH_3COONa	$NaHCO_3$	$CaCl_2$ $6H_2O$	$MgCl_2$ $6H_2O$	NaH_2PO_4	Glucoza	Alte componente
Ringer—Lokk	9,0	0,2		0,2	0,2			1,0	
Tirode	8,0	0,2		1,0	0,2	0,1	0,05	1,0	
Trisol	5,0	1,0		4,0					
Hlosol	4,75	1,5	3,6						
Cvartasol	4,75	1,5	2,6	1,0					
Darow	4,00	2,8							Sol. Natrii lactatis 20% — 29,0
Butler	0,58	0,89						54,0	Sol. Kalii phosphatis sicci — 0,25 Sol. Natrii lactatis 20% — 11,2
Petrov	15,0	0,2	—	0,1					10% sînge

Verificarea calităţii şi perfecţionarea medicamentelor injectabile

Verificarea calităţii medicamentelor injectabile include controlul organoleptic şi, obligatoriu, de livrare, precum şi cele vizual, fizic (selectiv) şi chimic, rezultatele fiind reflectate în documentul respectiv.

Pînă la sterilizare, soluţiile injectabile se verifică prin controlul chimic, inclusiv prin determinarea pH-ului, agenţilor de izotonizare şi stabilizare. După sterilizare, se determină valoarea pH-ului, se efectuează identificarea şi aprecierea conţinutului chimic al substanţelor medicamentoase. Stabilizatorii se determină după sterilizare numai atunci cînd acest lucru este indicat în documentele tehnice de normare.

Pentru efectuarea controlului chimic complet, după sterilizare se iau 1—2 flacoane din fiecare serie de medicamente. Cu scopul de a economisi substanţele medicamentoase, în fiecare serie se prepară cîte 1—2 flacoane avînd volumul de 5—10 ml soluţie.

Lipsa incluziunilor mecanice se verifică atît înainte, cît şi după sterilizare, folosind dispozitivul UK-2 (fig. 109), iar calitatea sterilităţii, precum şi variaţia în volum se înfăptuieşte în conformitate cu indicaţiile documentelor tehnice de normare. Sterilitatea se verifică nu mai rar decît de două ori în trimestru.

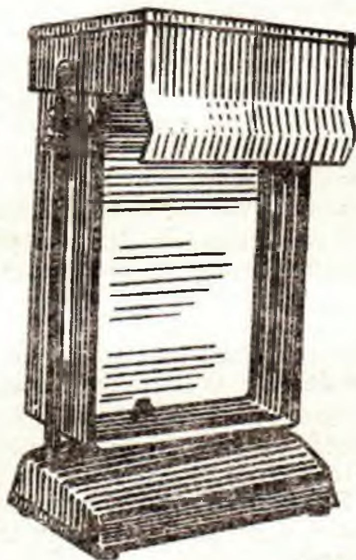


Fig. 109. Dispozitiv pentru controlul impurităţilor mecanice model UK-2

Soluţiile injectabile care nu corespund indicaţiilor fizico-chimice, restricţiilor de sterilitate, posedă abateri inadmisibile în volum sau conţin incluziuni mecanice sînt considerate necalitative.

În scopul perfecţionării calităţii formelor medicamentoase se efectuează cercetări privind utilizarea unor solvenţi complecşi, ceea ce ar contribui la sporirea solubilităţii substanţelor medicamentoase.

Un factor important în acest domeniu este şi aplicarea aparatajului modern în realizarea procedeelor tehnologice, inclusiv la ambalare şi etichetare.

Un rol important în stabilizarea formelor medicamentoase injectabile aparţine conservanţilor, care vor fi folosiţi în perspectivă pe larg în tehnologia medicamentelor preparate în farmacie, precum şi materiale de ambalaj mai adecvate.

FORME MEDICAMENTOASE OFTALMICE

Formele medicamentoase oftalmice prezintă remedii oficinale destinate pentru a instila substanţele medicamentoase pe suprafaţa mucoasei ochilor, ultimele fiind foarte sensibile şi reacţionînd imediat la iritanţi (incluziuni mecanice, schimbarea pH-ului mediului, presiunii osmotice, florei microbiene). În farmacii se prepară îndeosebi astfel de forme medicamentoase oftalmice ca: picături, spălături, unguente.

Farmacopeea precizează că picăturile oftalmice se pot prezenta sub formă de soluţii, emulsii sau suspensii, toate putînd fi substituite prin forme medicamentoase cu configuraţie de peliculă. Unguentele oftalmice prezintă forme medicamentoase moi cu consistenţă vîscoasă.

Picături oftalmice *(Guttae ophthalmici)*

Aceste remedii sînt administrate oamenilor începînd chiar cu primele zile de viaţă: profilaxia honoblenoreei nou-născuţilor include instilarea în ochi a soluţiei 30% de sulfacilă natriu. Picăturile pentru ochi alcătuiesc aproximativ 10—15% din formele medicamentoase magistrale preparate în farmacii. Locul principal de absorbţie a lor este conjunctiva, vascularizată bogat.

Dintre restricţiile ce trebuie respectate privind prepararea formelor medicamentoase în discuţie vom enumera: sterilitatea, stabilitatea, toleranţa, lipsa incluziunilor mecanice, tonicitatea, iar pentru unele (conform indicaţiilor medicului) — viscozitatea. La tratarea afecţiunilor ochilor se mai aplică soluţii apoase pentru spălături oculente, faţă de care se înaintează aceleaşi cerinţe.

Spre deosebire de soluţiile injectabile, componenţa cărora este reglementată de documentele tehnice de normare, majoritatea picăturilor oftalmice şi colirelor se prepară conform prescripţiilor magistrale. Substanţele medicamentoase folosite la prepararea picăturilor pentru ochi se divizează în trei grupuri, dependent de modul de sterilizare:

substanţe şi compoziţiile lor, soluţiile cărora se prepară cu stabilizanţi sau agenţi de izotonizare şi care se sterilizează la 100°C timp de 30 min (atropină sulfat, homatropină bromhidrat, dicaină, scopolamină bromhidrat, etilmorfină clorhidrat etc.);

substanţe, soluţiile cărora se prepară cu agenţi de izotonizare sau stabilizanţi şi care se sterilizează la 122°C timp de 8 min (di-

medrol, calciu clorid, mezatonă, pilocarpină clorhidrat, fentanol, zinc sulfat cu acid boric etc.);

soluţii de acid ascorbic 2% şi cocaină clorhidrat 1% cu stabilizanţi, care se sterilizează la 100°C timp de 15 min.

O serie de substanţe medicamentoase folosite la prepararea picăturilor oftalmice sînt termolabile, de aceea soluţiile lor se prepară aseptic, fără sterilizare ulterioară (alaunii, argintul nitrat, colargolul, lidaza, monomicina, protargolul, tripsina, fizostigmina salicilat, himotripsina, benzilpenicilina, streptomicina sulfat etc.).

Indiferent de faptul că restricţiile privind prepararea picăturilor pentru ochi corespund practic cu cele pe care trebuie să le îndeplinească soluţiile injectabile, tehnologia primelor include unele particularităţi, datorate metodelor de administrare, cantităţilor mici în care se prescriu picăturile, cît şi ambalajului destinat pentru utilizarea picăturilor unidoze şi multidoze.

Sterilitatea soluţiilor oftalmice şi colirelor este indicele de bază al calităţii lor, ea fiind condiţionată de faptul că utilizarea picăturilor pentru ochi şi colirelor nesterile provoacă infectarea repetată a ochiului, iar uneori chiar pierderea văzului, mai ales cînd sînt instilate în ochiul traumat sau după intervenţie chirurgicală. Reacţiile adverse sus-numite pot avea loc din cauza că în ochiul bolnav se află în cantităţi neînsemnate sau lipseşte totalmente enzimul lizocima, care distruge microorganismele. Prin cercetări s-a confirmat că 1 ml soluţie de picături oftalmice conţine de la cîteva zeci pînă la zeci de mii de bacterii microbiene cu sarcini grampozitive sau gramnegative, precum şi bacili intestinali, stafilococi etc.

Picăturile oftalmice şi colirele se prepară analog soluţiilor injectabile, în condiţii aseptice, iar soluţiile substanţelor medicamentoase se sterilizează sub presiune (122°C, 8 min) sau cu vapori fluenţi (100°C, 15—30 min). Soluţiile substanţelor medicamentoase termolabile (benzilpenicilina-natriu, rezorcina, fizostigmina salicilat), precum şi unele prescripţii compuse se prepară aseptic, fără sterilizare termică ulterioară, pe apă sterilă pentru injecţii, termenul de valabilitate al lor constituind 48 de ore.

In scopul menţinerii sterilităţii picăturilor pe parcursul utilizării, precum şi a prelungirii termenului de valabilitate a picăturilor şi spălăturilor oftalmice, după deschiderea flaconului se adaugă conservanţi (conform indicaţiilor medicului şi numai în componenţa picăturilor şi spălăturilor instilate în ochiul intact). Ultimii trebuie să fie inofensivi pentru cornee şi conjunctivă, compatibili cu substanţele active şi eficace în doze mici.

Dintre conservanţii mai des utilizaţi la stabilizarea picăturilor şi spălăturilor oftalmice vom menţiona alcoolii organici (soluţie 0,5% clorbutanolhidrat, soluţie 0,3—0,5% alcool feniletilic, soluţie 0,9% alcool benziletilic), precum şi esterii acidului paraaminobenzoic, nipaginul şi nipasolul (amestec de eteri metilic şi propilic ai acidului paraaminobenzoic). Nipaginul se foloseşte sub formă de soluţie 0,1%; mai frecvent este aplicat amestecul de nipagin şi nipazol în raportul 0,07%:0,18%, sau de nipasol şi nipagin 0,03%:0,02%.

Fiind agenţi bacteriostatici puţin activi, aceşti conservanţi se utilizează în concentraţii mari, ceea ce provoacă deseori iritări ale ochilor.

Derivaţii mercurului, dintre care cele mai des utilizate sînt sărurile de mercur, acţionează în cantităţi mici, însă prezintă pericol prin posibilitatea depunerii de mercur pe cornee, mai ales în aplicările repetate. Dintre compuşii organomercuriali sînt prevăzuţi ca stabilizanţi mercurul fenil acetat, acetatul şi mercurul fenil nitrat în soluţii de 0,004%, precum şi mercurul fenil borat în concentraţie 0,005% (mertiolat).

Tot ca conservanţi se folosesc şi sărurile compuşilor cuaternari de amoniu: benzalconiu clorid 0,01%, dimetildodecilbenzilamoniu clorid 0,01%, cetilpiridiniu clorid 0,01%, acid sorbic 0,1—0,2%.

Folosirea acidului clorhidric pentru stabilizarea picăturilor şi spălăturilor oftalmice cu conţinut de substanţe medicamentoase din primul grup este nedorită, deoarece acidul poate irita membrana ochiului (conform indicaţiilor medicului, el se substituie cu un acid slab, de exemplu acid boric 1,9—2%).

Soluţiile obţinute din compuşi ai bazelor puternice şi acizilor slabi sînt stabilizate cu soluţie 0,1 N natriu hidroxid, natriu hidrocarbonat sau natriu tetraborat. Pentru a fi uşor tolerate, remediile sus-numite trebuie să fie izohidrice (pH-ul lor urmează să fie apropiat de cel al lichidului lacrimal, adică să fie cuprins între 7,4 şi 7,7).

Analog soluţiilor injectabile, picăturile şi spălăturile oftalmice se clasifică convenţional în trei grupuri: compuşi ai bazelor slabe şi acizilor puternici; compuşi ai bazelor puternice şi acizilor slabi; compuşi uşor oxidabili. Întrucît pe parcursul sterilizării termice a picăturilor şi spălăturilor oftalmice sporeşte viteza reacţiilor de hidroliză, oxidoreducere, racemizare, saponificare a substanţelor medicamentoase, un rol important se atribuie stabilităţii acestor remedii.

Oftalmologii consideră că valoarea pH-ului picăturilor oftalmice trebuie să corespundă valorilor cuprinse între 4,5 şi 9,0. În realitate însă ochiul poate tolera şi soluţii cu un diapazon al pH-ului în limite mult mai diverse, fapt care depinde de proprietăţile de neutralizare a lichidului lacrimal, ultimul prezentînd un sistem-tampon cu valoarea pH-ului egală cu 7,4.

Indiferent de faptul că realizarea unui pH uniform pentru toate picăturile şi spălăturile oftalmice nu este strict necesară, reacţia mediului de dispersie are o importanţă deosebită pentru substanţele medicamentoase, îndeosebi pentru stabilitatea acestora. În scopul menţinerii stabilităţii, majoritatea soluţiilor substanţelor medicamentoase necesită a avea o valoare scăzută a pH-ului, la care se manifestă acţiunea terapeutică scontată. Aceasta se explică prin faptul că anume în aceste condiţii alcaloizii bază precipită treptat din sărurile lor şi se absorb mai deplin prin membrana oculară. Este evidentă deci necesitatea preparării picăturilor oftalmice pe sisteme-tampon (solvenţi-tampon).

Picăturile și spălăturile oftalmice se prepară pe sisteme-tampon la indicația medicului, în conformitate cu documentele normative. Utilizarea sistemelor-tampon condiționează sporirea stabilității chimice, efectului terapeutic și micșorarea acțiunii iritante a soluțiilor oftalmice.

Pentru a facilita selectarea sistemului-tampon, substanțele medicamentoase oftalmice se clasifică în două grupuri. Primul din ele include cocaina clorhidrat, dicaina, novocaina clorhidrat, mezatonul, zincul sulfat etc., pentru care se recomandă folosirea soluției de acid boric 1,9% (pH=5,0). Acest sistem-tampon condiționează proprietăți slab acide, neutralizează cantitățile mici de baze, extrase din sticlă. Concomitent acidul boric este neutralizat de lichidul lacrimal și deci nu provoacă dureri.

Pentru substanțele din grupul doi (atropină sulfat, efedrină clorhidrat, pilocarpină clorhidrat, scopolamină bromhidrat etc.) în practică se folosește un sistem-tampon cu valoarea pH-ului 6,8 avînd componența: acid boric 18,4 g, natriu tetraborat 1,4 g, cloramfenicol 2,0 g, apă pentru injecții sterilă pînă la 1000 ml. Solventul este izotonic și are proprietăți de conservant. Tot pentru grupul al doilea se aplică ca solvent un sistem-tampon cu următoarea componență: soluție natriu fosfat monosubstituit (NaH_2PO_4) 0,8% — 5 ml; soluție dinatriu fosfat (Na_2HPO_4) 0,94% — 50 ml; natriu clorid 0,43 g.

Pentru a atinge un nivel mai înalt de stabilizare a soluțiilor sărurilor de natriu ale sulfamidelor se recomandă un sistem-tampon borat, cu valoarea pH-ului 8,9 și următoarea componență: acid boric 9,48 g, natriu tetraborat 4,20 g, natriu sulfat 1,0 g, apă pentru injecții sterilă — pînă la 1000 ml.

Cercetările farmacologice au confirmat faptul că substanțele care alcătuiesc sistemele-tampon sus-numite sînt practic inofensive pentru ochi. Conform Farmacopeii și indicațiilor medicului, în componența solvenților utilizați ca sisteme-tampon pot fi folosite soluții izotonice, care posedă atît proprietăți de conservanți, cît și de soluții-tampon.

Una dintre calitățile esențiale ale picăturilor și spălăturilor oftalmice este, după cum s-a menționat, tonicitatea. Picăturile și spălăturile oftalmice apoase, de exemplu, se consideră izotonice atunci cînd posedă o presiune osmotică egală cu a lichidului lacrimal. S-a stabilit că presiunea osmotică a lichidului lacrimal este egală cu a soluției de natriu clorid avînd concentrația $0,9 \pm 0,2\%$ (0,7—1,1%).

Spre deosebire de soluțiile izotonice, cele hipotonice, fiind instilate în ochi pot provoca senzații de usturime sau durere, dat fiind că irită membrana oculară. Cu toate acestea, o izotonie strictă a picăturilor oftalmice nu este necesară, deoarece declanșarea lacrimilor produce diluarea și spălarea acestor remedii.

In cazul spălăturilor oculare hiper- sau hipotonice, ochiul nu mai posedă capacitatea de a compensa presiunea osmotică diferită a unei cantități mari de lichid, suportînd însă mai bine soluțiile hipertonice. Iată de ce se aplică pe larg izotonizarea soluțiilor oftalmice hipotonice, concentrația izotonică a substanțelor medicamentoase în

picăturile şi spălăturile oftalmice fiind calculată conform metodelor aplicate pentru soluţiile injectabile — mai frecvent conform echivalentului după natriu clorid.

Dacă soluţia prescrisă este hipotonică, atunci pentru izotonizare se folosesc: natriu clorid, natriu sulfat, natriu nitrat sau kaliu nitrat (pentru soluţia argint nitrat), glucoză, zaharoză (pentru soluţiile albastrului de metilen), acid boric etc.

Exempli causa: Rp.: *Novocaini hydrochloridi 0,1*
Zinci sulfatis 0,025
Acidi borici q. s.
Aquae pro injectionibus 10 ml
M. f. sol. isotonicae
D. S. *Picături oftalmice, cîte 2 picături în ochiul drept.*

Natriu clorid nu poate fi întrebuinţat în cazul dat ca agent de izotonizare, deoarece formează cu zincul sulfat zinc clorid, care hidrolizînd irită mucomembranele. Pentru a utiliza un alt agent de izotonizare în loc de natriu clorid, mai întîi se calculează cantitatea de natriu clorid necesară, apoi se folosesc coeficienţii de recalculare: pentru kaliu sulfat — 1,35; pentru kaliu nitrat — 1,51; pentru acid boric — 1,89.

Să efectuăm calcule concrete, cunoscînd că pentru a obţine 10 ml de soluţie izotonică sînt necesare 0,09 g natriu clorid. Determinăm cantitatea de natriu clorid care izotonizează o cantitate de soluţie echivalentă cantităţilor de novocaină şi zinc sulfat. Valorile respective ale echivalenţilor novocainei şi zincului sulfat se iau din tabelul respectiv inclus în Farmacopee.

În soluţie se găsesc 0,1 g novocaină clorhidart. Avem deci:
$0{,}1 \times 0{,}18 = 0{,}018$ g natriu clorid.

Mai avem în soluţie 0,025 g zinc sulfat. Calculăm cantitatea de natriu clorid:
$0{,}25 \times 0{,}12 = 0{,}003$ g.

Cantitatea de natriu clorid pentru izotonizarea soluţiei trebuie să fie egală cu:
$0{,}09 - (0{,}018 + 0{,}003) = 0{,}09 - 0{,}021 = 0{,}069$ g.

Cunoscînd coeficientul acidului boric după natriu clorid este uşor de calculat cantitatea acidului boric necesară pentru izotonizarea picăturilor oftalmice:

$$m_s = \frac{0{,}069}{0{,}53} = 0{,}13 \text{ g acid boric.}$$

Agentul de izotonizare este adăugat de către farmacist fără a consulta cu medicul, indicînd denumirea agentului pe verso reţetei. Substanţele medicamentoase folosite pentru izotonizare trebuie să corespundă cerinţelor indicate în documentele tehnice de normare, să fie de calitate «chimic pur», «pur pentru analize», folosite numai după ce au fost verificate în laboratorul de control şi analiză.

Exempli causa: **Rp.:** *Sol. Pilocarpini hydrochloridi 1% 10 ml*
D. S. *Picături oftalmice, cîte 2 picături de 3 ori/zi în ochiul drept.*

Echivalentul după natriu clorid al pilocarpinei clorhidrat este 0,22. Dacă am folosi pentru izotonizare numai natriu clorid, ar fi fost necesar de luat 0,09 g. Prin urmare, trebuie să luăm:

$0{,}09-(0{,}1\cdot 0{,}22)=0{,}068$ g $=0{,}07$ g natriu clorid.

Aseptic, se dizolvă într-un recipient steril 0,1 g pilocarpină clorhidrat şi 0,07 g natriu clorid (aproximativ în 5 ml apă pentru injecţii). Soluţia se filtrează prin hîrtie de filtru prealabil spălată, în flacon confecţionat din sticlă SN-2, apoi prin acelaşi filtru se trece apa pentru injecţii. Flaconul se închide cu dop de cauciuc steril, soluţia se examinează cu ochiul liber pe fundal alb şi negru. La necesitate, filtrarea se repetă.

Flacoanele cu soluţie fără conţinut de incluziuni mecanice se astupă etanş cu capac metalic, se sterilizează în sterilizatorul cu vapori la 120°+2°C timp de 8 min. Se verifică din nou prezenţa incluziunilor mecanice, culoarea soluţiei, calitatea ambalajului. Flaconul cu preparat finit se dotează cu etichetă de culoare roză, pe care se indică metoda de administrare, data preparării, condiţiile de conservare. Pe etichetă se indică: «A păstra la loc răcoros şi ferit de lumină», «A se comporta cu precauţie!». Flaconul se sigilează, se prescrie signatura.

Printre restricţiile de calitate ale picăturilor oftalmice şi colirelor o importanţă aparte are lipsa incluziunilor mecanice, care provoacă iritări ale mucoasei ochiului. Să examinăm deci cum pot fi obţinute remedii oftalmice care ar respecta această condiţie.

E cunoscut faptul că picăturile pentru ochi se prescriu obişnuit în cantităţi mici (5—10 ml). In procesul filtrării prin filtre de hîrtie şi tifon sînt posibile pierderi mari ale cantităţilor de soluţie ca rezultat al absorbţiei, semnalîndu-se şi pierderi însemnate de substanţă medicamentoasă. Iată de ce una dintre cele mai raţionale metode de preparare a picăturilor pentru ochi prevede filtrarea lor prin filtrele de sticlă nr. 3 sau dizolvarea substanţelor medicamentoase şi auxiliare într-o cantitate anumită de apă pentru injecţii, filtrarea soluţiei rezultate printr-un filtru plisat de hîrtie prealabil spălat cu apă şi trecerea prin filtru a cantităţii rămase de apă pentru injecţii.

Utilizarea soluţiilor concentrate la prepararea picăturilor pentru ochi. Unele substanţe medicamentoase se prescriu sub formă de picături oftalmice în cantităţi mici (soluţiile de zinc sulfat 0,25%, riboflavină 0,02%, acid ascorbic 0,2%). Volumele mici de soluţii prescrise fac dificilă operaţia de cîntărire şi, prin urmare, dozarea lor. Neajunsul acesta poate fi evitat, accelerînd concomitent procesul de preparare a picăturilor pentru ochi prin folosirea soluţiilor concentrate sterile de substanţe medicamentoase (pot fi utilizate atît soluţii concentrate simple, cît şi compuse). Ultimele se prepară

aseptic şi se sterilizează în conformitate cu indicaţiile documentelor tehnice de normare (tab. 32).

Tabelul 32

Soluţiile concentrate utilizate pentru prepararea picăturilor oftalmice pe apă pentru injecţii

Denumirea soluţiei	Concentraţia, %	Termenul de valabilitate, în zile la t:	
		25°C	3–5°C
Solutio Acidi borici	4% (1:25)	30	
Solutio Acidi ascorbinici	2% (1:50)	5	30
Solutio Acidi ascorbinici	10% (1:10)	5	30
Solutio Calcii chloridi	10% (1:10)	30	30
Solutio Citrali	0,02% (1:5000)		2
Solutio Kalii iodidi	10% (1:10)	7	
Solutio Natrii chloridi	10% (1:10)		
Solutio Natrii thiosulfatis	1% (1:100)	30	
Solutio Riboflavini	0,02% (1:500)	30	
Solutio Sulfacyli-natrii	20% (1:5)	3	
Solutio Sulfacyli-natrii	30%	3	

Dintre soluţiile concentrate compuse preparate pe soluţie de riboflavină 0,02% vom menţiona: glucoza 20% (1:5), kaliu iodid 10% (1:10), acidul ascorbic 10% (1:10), acidul boric 4% (1:25), natriul clorid 10% (1:10), acidul nicotinic 0,1%.

Exempli causa Rp.: *Sol. Riboflavini 0,02% 10 ml*
Acidi ascorbinici 0,05
Acidi borici 0,2
M. D. S. *Picături oftalmice, cîte 2 picături de 2 ori/zi.*

Prescripţia magistrală examinată nu conţine indicaţiile medicului referitor la folosirea soluţiilor-tampon, conservanţilor, prolongatorilor. Nu sînt indicate nici condiţiile de sterilizare a picăturilor oftalmice.

Echivalentul după natriu clorid al acidului ascorbic alcătuieşte 0,18, iar al acidului boric — 0,53. Prin urmare, cantităţile de acid ascorbic şi boric prescrise vor izotoniza volumul de 10 ml într-o cantitate de 0,12 g natriu clorid, formînd astfel soluţie hipertonică $(0,05\times0,18+0,2\times0,53=0,116=0,12$ g).

Farmaciile dispun de soluţii de riboflavină 1:5000, acid ascorbic 1:10 şi acid boric 1:25, precum şi de soluţii mixte de acid ascorbic şi acid boric preparate pe soluţie de riboflavină 0,02% (1:5000). La prepararea picăturilor prescrise sînt mai convenabile soluţiile combinate, ceea ce rezultă din următoarele calcule:

soluţie de riboflavină 0,02% — 10 ml
soluţie de acid ascorbic 1:10 0,5 ml
$0,05\times10$
soluţie de acid boric 5 ml
$0,2\times25$
Volumul total
15,5 ml.

Se constată deci că volumul soluţiei, precum şi concentraţia substanţelor medicamentoase nu corespund cerinţelor prescripţiei. Iată de ce picăturile se prepară prin dizolvarea a 0,05 g acid ascorbic şi 0,2 g acid boric în 10 ml soluţie de riboflavină 0,02%, varianta optimă de preparare fiind cea cu aplicarea soluţiilor combinate.

Luăm deci:

soluţie de acid ascorbic 10% preparată pe soluţie de riboflavină 0,02% —	0,5 ml
soluţie de acid boric 4% preparată pe soluţie de riboflavină 0,02% —	5 ml
soluţie de riboflavină 0,02%	4,5 ml
Volumul total	10 ml.

Prolongarea acţiunii terapeutice a substanţelor medicamentoase în picăturile oftalmice. Prin cercetări biofarmaceutice s-a stabilt că concentraţia de substanţă medicamentoasă instilată în ochi cu picăturile oftalmice atinge valoarea maximă în intervalul de la 30 s pînă la 1—3 min după administrare, iar după 10—15 min pot fi descoperite numai urme ale acestora. Iată de ce prolongarea acţiunii terapeutice a substanţelor medicamentoase şi sporirea acţiunii lor prezintă una dintre cele mai importante probleme ale medicinei contemporane.

Majoritatea substanţelor medicamentoase administrate în oftalmologie se folosesc actualmente sub formă de picături apoase care în momentul instilării se spală cu lacrimi. Conţinutul de substanţă medicamentoasă în picăturile oftalmice variază în procesul instilării de la 30 la 40%, fapt de importanţă deosebită la administrarea alcaloizilor sau a unor substanţe medicamentoase cu acţiune puternic activă. Concentraţia acestor substanţe scade şi, prin urmare, este necesar de a mări numărul de instilaţii pînă la 5—8 ori pe zi, cu scopul de a obţine un efect terapeutic scontat. Instilările frecvente însă duc în majoritatea cazurilor la alergii, iar uneori provoacă ştamuri rezistente de microorganisme, îndeosebi la administrarea antibioticelor şi sulfamidelor.

Pentru ca picăturile oftalmice să fie bine tolerate şi să aibă un contact prelungit al substanţei active cu mucoasa oculară se apelează deseori la sporirea viscozităţii vehiculului substanţelor medicamentoase. Soluţiile vîscoase micşorează eliminarea reflexivă a lacrimilor, evitînd înlăturarea substanţelor din ochi şi realizînd absorbţia lor în cantităţi mai mari comparativ cu remediile oftalmice cu viscozitate mică. S-a constatat, de exemplu, că soluţiile oftalmice cu pilocarpină, benzilpenicilină obţinute în prezenţa metilcelulozei de 0,5% au avut efecte similare cu soluţiile apoase de concentraţii duble.

Viscozitatea soluţiilor oftalmice nu trebuie să depăşească 40—50 cP, deoarece la depăşirea acestor limite apare pericolul înfundării canalelor lacrimale. Agenţii de viscozitate aplicaţi la prepararea soluţiilor oftalmice trebuie să fie hidrosolubili şi să dea soluţii transparente, să nu reacţioneze cu substanţele active sau cu alte substanţe auxiliare din prescripţie, să aibă în soluţie un indice de refracţie similar cu cel al lichidului lacrimal (1,334—1,337), să fie

bine tolerați și să nu înfunde căile lacrimale, să permită sterilizarea soluțiilor oftalmice.

Eficacitatea, toleranța și stabilitatea în timp a soluțiilor oftalmice poate fi influențată de adaosul substanțelor hidrofile macromoleculare (metilceluloză, natriu-carboximetilceluloză, alcool polivinilic, polivinilpirolidonă etc.). Cel mai des folosit agent de sporire a viscozității soluțiilor oftalmice este metilceluloza, care dă soluții cu indice de refracție 1,335—1,336. Obișnuit, ea se tratează cu jumătate din cantitatea de apă necesară fierbinte (80—90°C) și se agită. Restul de apă se adaugă în stare rece, pentru dizolvarea totală a substanței medicamentoase, și periodic se amestecă.

Cu scopul măririi viscozității vehiculului substanțelor medicamentoase, în picăturile oftalmice se folosesc mai ales soluțiile de metilceluloză de 0,5—1%. Ele sînt limpezi sau puțin opace, vîscoase, avînd un pH egal cu 7,0—7,8 și fiind stabile în prezența majorității electroliților (pH=2,0—12,0).

Soluțiile de metilceluloză-100 0,5% se folosesc la prepararea picăturilor oftalmice de homatropină 0,25%, pilocarpină 1%, la care se adaugă 0,5% natriu metabisulfit și 0,1% nipagin. Se sterilizează aceste soluții la 122°C timp de 8 min.

Soluțiile cu conținut de riboflavină 0,002 g, kaliu iodid 0,2 g, acid ascorbic 0,02 g, glucoză 0,2 g, natriu metabisulfit 0,01 g, trilon B 0,003, soluție de metilceluloză 1% 10 ml și sterilizate la 100°C timp de 30 min se conservează la loc răcoros, fiind valabile 30 de zile.

De reținut că metilceluloza este incompatibilă cu unii agenți conservanți (cetilpiridiniu clorid, nipaesteri), fiind totodată compatibilă cu compușii organomercuriali (mercur fenilic borat și nitrat, benzalconiu clorid, clorcrezol, fenol etc.).

Cu scopul prolongării acțiunii picăturilor oftalmice se mai folosește soluția de natriu-carboximetilceluloză (Na-CMC) 0,5—2%, cu masă moleculară 300—250. Prin agitarea Na-CMC cu apă încălzită la 60—70°C, se obțin soluții omogene, limpezi, avînd pH=6—8.

Alcoolul polivinilic, în concentrații de 1,4—5% formează soluții cu viscozitate de 4—40 cP și indice de refracție 1,3380, care pot fi sterilizate la cald fără inconveniente. După unii autori, soluția de alcool polivinilic 1,4% este neutră, lipsită de acțiune iritantă și sporește evident regenerarea mucomembranei oftalmice comparativ cu soluția de metilceluloză 0,5%.

Alcoolul polivinilic cu concentrația 2,5—5% posedă acțiune de prolongare pentru soluțiile de canamicină, florenal, pilocarpină, homatropină, scopolamină, atropină, etazol, prednizolon, dexametazon etc., iar soluțiile în concentrații sporite (mai mari de 10%) deseori sînt însoțite de reacții negative, deoarece la uscare condiționează lipirea pleoapelor.

In unele țări, cu scopul măririi viscozității picăturilor oftalmice, se folosesc soluțiile substanțelor macromoleculare cu masa moleculară 28 000—40 000, cunoscute sub denumirea polivinol. Pentru tratarea herpesului, cheratitei se întrebuințează sub formă de picături soluția de iodinol 1%, alcătuită din 0,1% iod, 0,3% kaliu iodid și

0,9% alcool polivinilic, precum şi iodinol borat. Alcoolul polivinilic formează cu iodul şi acidul boric compuşi complecşi.

Polivinilpirolidona, cu indicele de refracţie 1,3400, se foloseşte mai ales pentru micşorarea efectului iritant al soluţiilor oftalmice (soluţia 5% are viscozitatea 2 cP, cea de 10% — 5 cP). Experimental, s-a stabilit că soluţia de polivinilpirolidonă 1,67% condiţionează sporirea concentraţiei pilocarpinei în ţesuturile oculare de trei ori, comparativ cu soluţiile de polivinol 1,4%, metilceluloză 0,5% sau cu soluţia fiziologică. Soluţia de polivinilpirolidonă 3,5% tamponată şi izotonizată este similară în acest sens cu lichidul lacrimal şi poate fi folosită ca vehicul pentru soluţiile oftalmice de atropină, pilocarpină, sulfamide.

Soluţiile apoase posedă reacţii slab acide (pH=5,0), la păstrare capătă culoare gălbuie să se acoperă cu mucegai, de aceea ele se prepară prin dizolvare la rece, după care se sterilizează prin filtrare bacteriană.

Frecvent, la prepararea soluţiilor apoase se foloseşte poliacrilamida, un polimer acrilic care, dependent de gradul polimerizării, formează polimeri cu masa moleculară de la 50 000 pînă la 1 000 000 şi mai mult. Ea prezintă o pulbere albă, fără miros, este solubilă în apă şi glicerol, turgesciază în propilenglicol şi este insolubilă în alcool etilic, metanol, acetonă, hexan. Soluţiile apoase de poliacrilamidă 1%, 5% şi 10% sînt inerte fiziologic şi nu sînt toxice.

Soluţia de poliacrilamidă 1% cu masa moleculară 500 000—760 000 posedă acţiune antivirus şi e recomandată la tratarea herpovirusului şi adenovirusului ochiului. Se livrează în recipiente a cîte 5 ml, păstrîndu-se la temperatura camerei timp de un an. Soluţia apoasă de poliacrilamidă 1% se foloseşte la prolongarea acţiunii terapeutice a atropinei, dicainei, pilocarpinei, sulfapiridazinei etc.

În unele ţări, soluţia de pilocarpină 2% şi soluţia de acid boric 1% se prepară pe soluţii de 0,1% poliacrilamidă cu masa moleculară 250 000 şi 5 000 000—6 000 000, cu adaos de soluţie 3% PEG-400. Mai sînt utilizaţi şi alţi agenţi de sporire a viscozităţii: soluţiile de dextran 5—6%, de aubazidan 1—2%.

Controlul calităţii şi ambalarea picăturilor oftalmice. Picăturile oftalmice se verifică în conformitate cu documentele tehnice de normare, unde sînt prevăzute următoarele probe: variaţii în volum; determinarea cantitativă a substanţelor medicamentoase; controlul aspectului (claritatea, culoarea, omogenitatea); determinarea pH-ului; controlul sterilităţii, tonicităţii şi stabilizanţilor.

Controlului cantitativ sînt supuse toate picăturile pentru ochi. Controlul chimic deplin calitativ şi cantitativ se înfăptuieşte la picăturile oftalmice cu conţinut de stupefiante şi substanţe medicamentoase toxice. În lipsa farmacistului-analitic în statele farmaciei, şeful acesteia este obligat să asigure controlul deplin al picăturilor oftalmice care conţin atropină sulfat, homatropină bromhidrat, dicaină, pilocarpină clorhidrat, argint nitrat, scopolamină bromhidrat, etilmorfină clorhidrat.

Se ambalează picăturile oftalmice în flacoane de capacitate res-

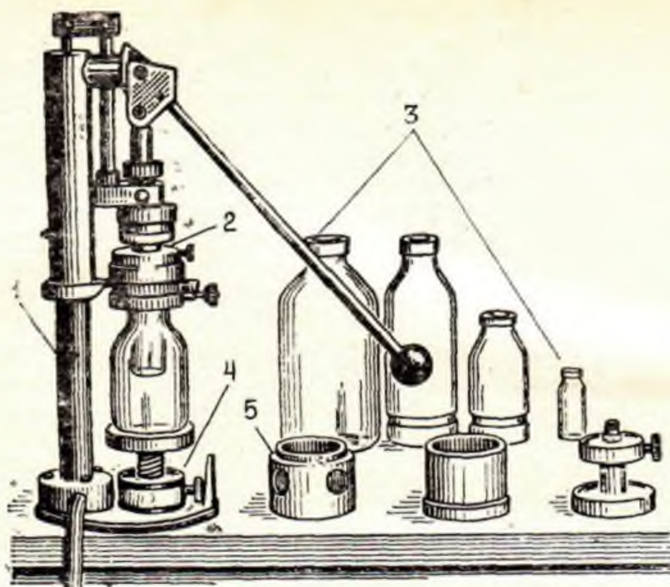


Fig. 110. Dispozitiv pentru etanşarea flacoanelor model *POK*:
1 — suport; *2* — cap de etanşare detaşabil; *3* — flacoane; *4* — măsuţa basculantă; *5* — capuri de etanşare de schimb

pectivă, uşor de manipulat, de preferinţă uşor de sterilizat, care se etanşează cu ajutorul dispozitivului model *POK* (fig. 110). Pentru protejarea contra luminii se folosesc flacoane de sticlă brună sau din materiale plastice opace sau elastomeri. Condiţiile pe care trebuie să le respecte sticla sînt asemănătoare celor înaintate faţă de sticlă folosită la ambalarea formelor medicamentoase injectabile. Dintre materialele plastice cea mai utilizată este polietilena, elastomerii fiind folosiţi pentru confecţionarea dopurilor sau tetinelor pipetelor.

Recipientele pentru picături oftalmice au şi forme diverse: flacoane picătoare, fiole de sticlă, flacoane tip antibiotice etc. Flacoanele tip antibiotice pot fi sterilizate, iar dopul de cauciuc şi garnitura-sistem de închidere pot fi înlocuite cu un dop picător de plastic.

Referitor la colire, numite şi loţiuni oculare sau ape pentru ochi (prezintă soluţii apoase care conţin concentraţii relativ reduse de substanţe medicamentoase şi sînt folosite pentru spălarea conjunctivei şi globului ocular), vom menţiona că datorită volumelor mari, ele trebuie să fie izotonice şi izohidrice. Frecvent, sînt prescrise soluţii pentru băi oculare care conţin: natru clorid, acid boric, natriu tetraborat, zinc sulfat, săruri de aluminiu sau de cupru, camfor, diferite soluţii obţinute prin extracţie. Substanţele medicamentoase puternic active nu se administrează sub formă de băi oculare.

Spălăturle oculare se condiţionează în flacoane cu capacitatea

50, 100 sau 200 ml. Se administrează călduţe cu ajutorul unor păhărele care pot fi adaptate pe arcada oculară, cînd ochiul deschis vine în contact pentru cîteva secunde cu preparatul.

Soluţii pentru lentile de contact

Se ştie că lentilele de contact înlocuiesc ochelarii şi se aplică direct pe partea anterioară a globului ocular. La utilizarea acestora în condiţii aseptice, precum şi pentru curăţirea lor sînt folosite diferite soluţii antiseptice, umedifiante, lubrifiante.

Soluţiile antiseptice destinate păstrării lentilelor de contact prezintă soluţii apoase şi conţin de obicei acid boric, natriu clorid.

Soluţiile umedifiante au menirea de a forma un film între suprafaţa hidrofobă a lentilei, confecţionată din metilmetacrilat, şi filmul hidrofil al corneei, precum şi de a curăţi lentilele. Astfel de soluţii conţin diverse săruri, agenţi tensioactivi, derivaţi de amoniu cuaternar.

Soluţiile lubrifiante se adaugă în ochi pentru a produce un film între lentilă şi cornee; conţin coloizi hidrofili, cum este metilceluloza.

Suspensii otfalmice

La tratarea bolilor de ochi sau cînd se urmăreşte un efect terapeutic prolongat se prescriu şi suspensii apoase cu conţinut de substanţe medicamentoase insolubile. Acestea se aplică sub formă de picături, după agitarea prealabilă a flaconului. Vehiculul lor trebuie să satisfacă aceleaşi cerinţe ca şi în cazul soluţiilor oftalmice, iar faza dispersată — să aibă un grad de fineţe avansat. Se recomandă ca mărimea medie a particulelor să fie de 20 μm, iar limita maximă —**40—45** μm. Concentraţia fazei dispersate a suspensiilor oftalmice este de obicei redusă, ceea ce previne în bună măsură riscul de aglomerare a particulelor şi de mărire a cristalelor la păstrare.

Se prepară aceste remedii în condiţii aseptice şi, deoarece nu pot fi aplicate în tratamente antimicrobiene şi încălzite sau filtrate, se recomandă adăugarea în ele a agenţilor antimicrobieni. Sedimentul suspensiilor oftalmice trebuie să se redisperseze uşor la agitare. Se eliberează suspensiile avînd menţiunea: «A agita înainte de administrare».

Soluţii oftalmice uleioase

Picăturile de ochi uleioase se prepară folosind ca vehicul uleiuri vegetale neutralizate (amigdale, măsline, floarea-soarelui etc.), în care se dizolvă substanţele insolubile în apă (de obicei, alcaloizii baze: atropină, cocaină, ezerină, pilocarpină etc.).

Sfera de utilizare a soluţiilor uleioase este limitată, deoarece ele sînt neplăcute pentru bolnav. Uneori se preferă prepararea unguentelor oftalmice, deşi comparativ cu ele picăturile uleioase aderă mai puţin pe mucoase şi sînt transparente.

Picăturile oftalmice uleioase se prepară simplu, fără izotonizare sau izohidratare, contaminarea cu microorganisme a lor fiind mai lentă. La preparare se folosesc vehiculele prealabil sterilizate, se lucrează aseptic.

Unguente oftalmice

La prepararea unguentelor oftalmice se folosesc obişnuit aceleaşi substanţe medicamentoase care se prescriu în formele medicamentoase lichide și care dispersează în baze de unguent. Aceste remedii posedă acţiune prelungită, deoarece rămîn pentru mai mult timp în contact cu mucoasa oculară.

In unguentele oftalmice se prescriu substanţe medicamentoase hormonale cu acţiune: antiinflamatorie (cortizon, hidrocortizon, betametazon, dexametazon), antibiotică (tetraciclină, oxatetraciclină, oletetrină, levomicetină, eritromicină, amfotericină, levorină, monomicină etc.), antiglaucomică (pilocarpină, fetanolă), antivirotică (florenal, antialergică (metiluracil), precum şi vitaminică (A, B_2, B_6, B_{12}, D, E etc.). Prolongarea acţiunii substanţelor medicamentoase în unguentele oftalmice depinde de modul de dispersare a acestora, proprietăţile fizico-chimice ale excipienţilor, starea mucoasei oculare etc. Eficacitatea terapeutică a substanţelor medicamentoase administrate pe mucoasa ochiului sub formă de unguent se observă peste cîteva minute şi se păstrează timp de cîteva ore.

Concomitent cu acţiunea locală, unguentele oftalmice pot manifesta acţiune totală, de aceea la prepararea lor se acordă o atenţie deosebită selectării excipientului. Bazele de unguent trebuie să satisfacă mai multe condiţii: să nu fie iritante; să posede consistenţă moale şi să se întindă uşor la mişcarea pleoapelor; să fie sterile, conservabile; să cedeze satisfăcător substanţa activă.

Una dintre cele mai des folosite baze de unguente este aliajul vaselinei (calitatea «pentru unguente oftalmice») cu lanolină anhidrică în raportul 9:1, care se obţine prin încălzirea într-o patentulă de porţelan la baie de apă. Aliajul se filtrează prin cîteva straturi de tifon şi se fisionează în flacoane sterilizate de tipul BVS (standardul de resort 64-2-71-80), care se leagă la gît cu hîrtie pergaminată şi se sterilizează în etuvă la 180°C timp de 30 min sau la 200°C timp de 15 min. Durata valabilităţii aliajului la temperatura 3—5°C atinge 30 de zile.

Uneori, la prepararea unguentelor oftalmice se foloseşte amestecul de vaselină (calitatea «pentru unguente oftalmice») cu lanolină anhidrică în raportul 8:2 sau 6:4, care se prepară analogic metodei precedente.

In calitate de bază pentru unguent se aplică şi gelul de metilceluloză 3%, compatibil cu majoritatea substanţelor medicamentoase (atropină, pilocarpină, sulfacil natriu, mercur oxid galben etc.). Unguentele preparate pe acest excipient nu posedă acţiune iritantă şi nu scad din claritatea vederii. Concomitent, menţionăm incompatibilitatea metilcelulozei cu unele substanţe medicamentoase (rezor-

cină) şi conservanţi (benzalconiu, bromid, mercur fenilborat etc.).

Se prepară unguentele oftalmice în condiţii aseptice riguroase, folosind materii prime şi ustensile sterilizate, deoarece de obicei nu există posibilitatea unei sterilizări finale a medicamentului.

Substanţele medicamentoase solubile în apă (alcaloizii săruri, novocaina, colargolul, protargolul, metiluracilul, levomicetina, levorina, insulina etc.), precum şi rezorcina şi zincul sulfat se dizolvă în apă, rezultînd unguente-emulsii. Cele insolubile sau greu solubile în apă şi excipienţi se triturează prealabil în pulberi fine, folosind ulei de vaselină steril sau o cantitate calculată de excipient topit (la 1,0 g pulbere aproximativ 0,5 g lichid), obţinîndu-se unguente-suspensii.

Pentru condiţionarea unguentelor oftalmice se folosesc recipiente de sticlă, tuburi de metal sau material plastic, lucrul fiind efectuat în condiţii aseptice. Tuburile de metal sînt subţiri şi dotate cu prelungire conică, ceea ce facilitează aplicarea unguentului. Ca regulă, însă, aceste remedii se administrează cu ajutorul unei mici spatule sau baghete pe marginea pleoapelor.

Se păstrează unguentele oftalmice dependent de proprietăţile fizico-chimice ale substanţelor medicamentoase: la temperatura 25°C — pînă la 10 zile, la 3—5°C — pînă la 30 de zile.

La deschiderea repetată a recipientului, unguentele pot să altereze, de aceea în componenţa lor se introduc conservanţi: amestec de nipagin (0,25—1,12%) cu nipazol (0,02—1,15%), mertiolat 0,02%, acid sorbic (0,05%—0,1%) etc. Unguentele cu conservanţi îşi păstrează sterilitatea de la cîteva luni pînă la cîţiva ani.

Cu scopul perfecţionării formelor medicamentoase oftalmice, se prevede sporirea sortimentului de conservanţi, prolongatori, precum şi aprovizionarea farmaciilor cu soluţii de prolongatori. Pe viitor, un rol important în acest sens va reveni materialelor de ambalaj, care, concomitent cu stabilizarea formelor respective, vor trebui să contribuie la desăvîrşirea aspectului lor exterior.

FORME MEDICAMENTOASE PENTRU NOU-NĂSCUŢI ŞI SUGARI

Medicamentele pentru nou-născuţi şi sugari se prepară în condiţii aseptice. Pregătirea personalului, compartimentelor, aparatajului şi recipientelor, ustensilelor şi substanţelor auxiliare se înfăptuieşte în conformitate cu cerinţele sanitare, reglementate de documentele tehnice de normare.

Soluţiile pentru uz intern pentru nou-născuţi şi sugari se prepară aseptic, prin metoda masă-volum, fără stabilizanţi şi conservanţi. Ele se filtrează, se toarnă în recipiente, se astupă cu dopuri de cauciuc cu căpăcel, se sterilizează cu vapori saturaţi sub presiune la 122°C. Sterilizarea cu vapori fluenţi la 100°C este admisibilă numai în cazurile cînd în documentaţia tehnică de normare această metodă este indicată ca unica posibilă.

În instituţiile medicale curative-profilactice aceste soluţii se livrează în volume unidoze, ambalate în vase cu capacitatea 10—20 ml. Se admite eliberarea lor şi în volume calculate pentru cîţiva copii,

dar în volume ce nu depășesc 200 ml, cu condiția ca ele să fie folosite concomitent. Flacoanele cu soluții destupate se întrebuințează imediat.

Soluțiile pentru uz intern pregătite conform rețetelor de ambulator pot fi prescrise și livrate din farmacii în volume ce nu depășesc 100 ml. După deschiderea flacoanelor, soluțiile se vor folosi numai timp de 48 ore, cu condiția că vor fi păstrate la frigider, fapt despre care se indică pe etichetă.

Exempli causa: Rp.: *Euphyllini 0,003*
Sacchari 0,2
M. f. pulv.
D. t. d. N 20
S. *Intern, cîte o pulbere de 3 ori/zi.*

Procedeele tehnologice de preparare a pulberilor pentru nou-născuți și sugari sînt analoage celor expuse la prepararea pulberilor ca atare, deosebindu-se numai prin faptul că necesită condiții aseptice. Se livrează aceste remedii în capsule pergaminate. Este strict interzis schimbul zahărului cu glucoză în pulberile examinate, deoarece glucoza formează cu eufilina amestecuri care se umectează. Termenul de valabilitate al acestor pulberi atinge 20 de zile.

Exemplu causa: Rp.: *Coffeini-natrii benzoatis 0,25*
Natrii bromidi 0,5
Aquae purificatae ad 100 ml
M. D. S. *Intern, cîte o linguriță de 3 ori/zi.*

În balon cotat cu capacitatea de 100 ml se aduc 0,5 g cafeină natriu benzoat și 0,5 g natriu bromid, apoi se adaugă apă purificată pînă la 100 ml. Amestecul se filtrează prin filtre de sticlă nr. 4, se sterilizează la 120°C timp de 8 min. Preparatul finit se pregătește pentru livrare conform documentației tehnice de normare. Termenul valabilității — 30 de zile.

Soluțiile injectabile și picăturile oftalmice pentru nou-născuți și sugari se prepară analog cu cele pentru maturi (dacă este necesar, cu adaos de stabilizanți). Drept exemplu poate servi soluția de novocaină 0,5% sau soluția de colargol 2% și 3%, preparată aseptic, ambalată în recipiente de 10 ml. Termenul de valabilitate — 30 de zile.

Soluțiile oftalmice de sulfacil natriu 10, 20 și 30% pentru categoriile acestea de bolnavi au următoarea componență: sulfacil natriu 10,0 g (20,0 g, 30,0 g), natriu tiosulfat 0,15 g, soluție de acid clorhidric 0,1 N 0,35 ml, apă pentru injecții — pînă la 100 ml. Picăturile se folosesc la tratarea honoblenoreei la nou-născuți. Conform documentelor de normare, soluția de sulfacil natriu se prepară aseptic, fără adaos de stabilizanți și este valabilă timp de 24 ore.

Prin cercetări de specialitate s-a confirmat că în primele zile soluția oftalmică de sulfacil natriu conține un număr sporit de corpuri microbiene, dar cu timpul cantitatea lor scade considerabil și după 10 zile de conservare devine egală cu zero.

Termenii de valabilitate şi condiţiile de sterilizare ale formelor medicamentoase pentru nou-născuţi

Componenţa (denumirea) şi concentraţia	Termenul de valabilitate în zile la temperatura ce nu depăşeşte 25°C	Condiţiile de sterilizare (temperatura, °C; timpul min).	Adnotare
1. Soluţii pentru administrare internă			
Aqua purificata	30	122—8	Se prepară pe apă pentru injecţii proaspăt preparată. La fisionare, flacoanele se umplu complet
Solutio Acidi ascorbinici 2%	5	100—30	
Solutio Acidi glutaminici 1%	30	122—8	
Solutio Acidi nicotinici 0,05%	30	122—8	
Solutio Acidi hydroclorici 1%	30	122—8	La preparare se foloseşte acid clorhidric diluat 8,2—8,4%.
Solutio Calcii gluconatis 1%, 3%, 5%	7	122—8	Se dizolvă în apă caldă
Solutio Calcii chloridi 3%	30	122—8	La preparare se foloseşte soluţie concentrată de 10—50%.
Solutio Dimedroli 0,02%	30	122—8	Soluţia de dimedrol se foloseşte în concentraţie 0,02%, fisionată în flacoane de 10 ml Utilizarea la maternitate este inadmisibilă, deoarece soluţia posedă proprietăţi sedative, poate provoca intoxicaţii, deprimări ale sistemului nervos central
Solutio Euphyllini 0,05%, 0,5%	15	122—8	
Uleiuri pentru uz extern			
Oleum Vaselinum	30	180—30	Se sterilizează în flacoane de tip sînge conservat, cu capacitatea 50 ml, confecţionate din cauciuc marca IR-21
Oleum Helianthum	30	180—30	
Oleum Olivarum	30	180—30	
Oleum Persicorum	30	180—30	
2. Diverse forme medicamentoase			
Pulveris adspersorii cum xeroformii	15	180—30	Flacoanele cu pudră se sterilizează deschise în etuve, apoi se etanşează cu dopuri sterile în condiţii aseptice

Pulveris ad usum internum: Euphyllini 0,003 Sacchari 0,2	20		Se prepară aseptic. Este interzisă înlocuirea zahărului cu glucoză. Se fisionează în capsule parafinate şi se împachetează în cutii de carton.
Unguentum Tannini 1% et 3%	20		Se prepară aseptic. Tanina se dizolvă într-un minimum de apă purificată şi se amestecă cu excipientul în condiţii aseptice.

Soluţiile pentru uz extern se prepară atît aseptic (soluţia alcoolică de albastru de metilen 1%, kaliu permanganat 5%, colargol 2%, hidrogen peroxidat 3%), cît şi aplicînd sterilizarea (soluţia de furacilină 0,02% în raportul 1:1000, etacridină-acridină lactat 0,1%) (tab. 33).

FORME MEDICAMENTOASE CU ANTIBIOTICE

Antibioticele, după cum se ştie, prezintă substanţe de origine microbiană vegetală sau animală, cu proprietate de a inhiba activitatea vitală a microorganismelor. Ca sursă de luptă pentru existenţă, ele se produc de diferiţi reprezentanţi ai microbilor: fungi, actinomicete, bacili, care formează sau nu spori, bacterii. Antibioticele pot fi produse de asemenea de către plantele inferioare (alge, licheni), precum şi de cele superioare, pentru care servesc drept surse de protecţie contra fungilor şi bacteriilor. Cunoaştem şi antibiotice de origine animală, lizocima, care se află în lichidul lacrimal, salivă etc.

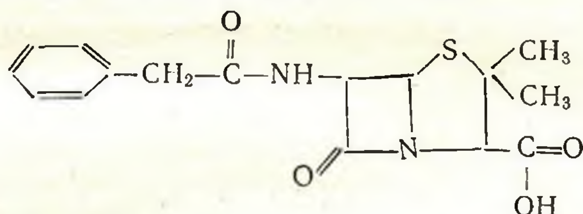
Actualmente, numai industria farmaceutică din ţară produce circa 50 de antibiotice, în baza cărora se prepară circa 200 forme medicamentoase. In practica medicală se folosesc antibiotice din grupurile penicilinei, cefalosporinei; tetraciclinei, streptomicinei, antibiotice derivaţi ai aminoheterozidelor, antibiotice-macrolizi etc. Toate antibioticele pot fi alergizante, de aceea înainte de administrarea lor se face un examen bacteriologic şi o antibioticogramă, mai ales dacă tratamentul instituit nu dă rezultate scontate.

Eficacitatea formelor medicamentoase cu antibiotice depinde mult de proprietăţile specifice ale acestora, care influenţează esenţial caracteristicile tehnologice şi aspectul biofarmaceutic al formelor medicamentoase. Printre aceste proprietăţi vom menţiona: instabilitatea în procesul conservării (datorită structurii chimice şi, uneori, gradului nesatisfăcător de purificare); rezistenţa scăzută în mediu acid (îndeosebi a penicilinelor); timpul scurt de înjumătăţire biologică, care condiţionează necesitatea administrării preparatelor de 4—6 ori pe zi; interacţiunea antibioticelor cu substanţele auxiliare; solubilitatea limitată în apă şi stabilitatea insuficientă a soluţiilor apoase; termolabilitatea antibioticelor, ceea ce exclude strerilizarea termică; posibilitatea obţinerii incompatibilităţilor chimice şi farmacologice

în urma interacţiunii antibioticelor cu unele substanţe medicamentoase. Prin urmare, la selectarea formei medicamentoase şi a procedeelor tehnologice respective se va ţine cont de particularităţile antibioticelor, întrucît formele medicamentoase de preparat trebuie să posede efect terapeutic maxim la administrarea antibioticelor în doze minime.

Stabilitatea antibioticelor trebuie menţinută atît în procesul preparării şi conservării medicamentoase, cît şi în organismul bolnavului. Forma medicamentoasă trebuie să cedeze complet antibioticul, dependent de proprietăţile acestuia, asigurînd o concentraţie maximă în lichidele biologice ale organismului. La prepararea formelor medicamentoase magistrale, în farmacii mai frecvent sînt folosite penicilinele, streptomicinile, levomicetina, neomicina şi polimixinele.

Penicilina (Penicillinum) prezintă o substanţă antimicrobiană obţinută din diferite specii ale fungilor de mucegai din genul *Penicillium (Penicillium chrusogenum, Penicillium notatum* etc.). Una dintre cele mai active substanţe medicamentoase din acest grup este benzilpenicilna, ea avînd următoarea formulă:



In baza structurii penicilinelor naturale şi sintetice se află acidul 6-aminopenicilinic, care include ciclul tiazolidinic *(A)* şi β-lactamic. Diferite specii ale penicilinei se deosebesc de benzilpenicilină prin faptul că gruparea benzilică (C_6H_5—CH_2) conţine alţi radicali.

Astfel, penicilina prezintă un acid organic. Sub formă de acid liber ea constituie un compus instabil care degradează uşor, de aceea în practica medicală se utilizează sub formă de compuşi, care sînt mai stabili: sarea de natriu cristalină a benzilpenicilinei *(Benzylpenicillinum-natrium)*, sarea de kaliu cristalină a benzilpenicilinei *(Benzylpenicillinum-kalium)*. Aceşti compuşi sînt cele mai pure substanţe din grup şi prezintă pulberi cristaline pulverulente sau amorfe, de culoare albă sau albă-gălbuie.

Sarea dibenziletilendiaminică a penicilinei sau bicilina *(Bicillinum-1)* este o pulbere fină, de culoare albă sau cremă, fenoximetilpenicilina *(Phenoxymethylpenicillinum* sau *Penicillinum V)* — o pulbere albă pulverulentă, greu solubilă în apă, rezistentă în mediu acid.

Majoritatea sărurilor penicilinei sînt uşor solubile în apă. In stare uscată, aceste săruri sînt mai stabile decît în soluţii. Penicilina în soluţii apoase este instabilă, mai ales în mediu acid şi alcalin, la temperaturi ridicate, stabilitatea fiind influenţată şi de cantităţi infinitezimale de metale grele, oxidanţi, enzime, etanol.

Gradul de acţiune al penicilinei se exprimă în unităţi de acţiune (UA) şi se determină prin metoda biologică. Unitatea de acţiune corespunde activităţii a 0,0005988 mg de sare de natriu chimic pură a benzilpenicilinei. Sărurile cristaline de natriu şi kaliu ale benzilpenicilinei se livrează în flacoane de sticlă marca SN-1, SN-2, ermetic închise cu dopuri de cauciuc presate cu capace de aluminiu, conţinînd de la 100 000 pînă la 1 000 000 UA fiecare.

Penicilina acţionează în special asupra microorganismelor grampozitive (streptococi, stafilococi, pneumococi, microbii gangrenei gazoase şi antraxului, gonococi, meningococi, spirocheta sifilitică), uneori asupra actinomicozelor şi parţial asupra bacilului difteriei. Pentru combaterea lor, în farmacii se prepară mai ales următoarele forme medicamentoase cu antibiotice: picături oftalmice, auriculare şi nazale, soluţii pentru spălarea cavităţilor organismului, pulberi şi pudre, unguente oftalmice şi dermatologice.

La dizolvarea benzilpenicilinei se foloseşte soluţie izotonică de natriu clorid, soluţie de glucoză 5%, soluţie de novocaină 0,25—0,5%. Dat fiind că valoarea pH-ului soluţiei de glucoză constituie 3,0—4,1, iar a novocainei — 3,8—4,5, la care benzilpenicilina se inactivează, soluţiile ei se prepară nemijlocit înainte de întrebuinţare *(ex tempore)*.

Soluţiile benzilpenicilinei destinate pentru spălarea cavităţilor organismului, precum şi picăturile oftalmice se prepară pe soluţii izotonice de natriu clorid în condiţii aseptice.

Streptomicina sulfat *(Streptomycini sulfas)* se obţine din fungii *Streptomyces globisporus streptomycini* sau alte specii înrudite. Ea prezintă o bază organică, molecula căreia este constituită din trei părţi: streptidină, streptoză şi N-metilglucozamină. În practica medicală se mai utilizează şi compoziţia de streptomicină clorcalciu.

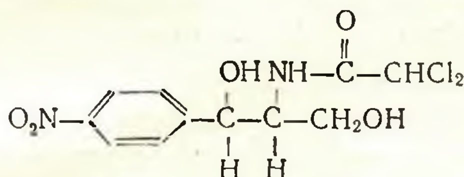
La aspect, streptomicina sulfat prezintă o pulbere sau o masă poroasă de culoare albă fără miros. Ea este uşor solubilă în apă, practic insolubilă în etanol, cloroform şi eter. Spectrul antibacterial al acestei substanţe medicamentoase este variat: ea reţine dezvoltarea microbilor grampozitivi, gramnegativi şi a microbacteriilor rezistente la acţiunea acizilor. Actualmente, streptomicina se foloseşte mai frecvent ca tuberculostatic, în complex cu penicilina, polimexina şi sulfamidele.

Streptomicina sulfat este incompatibilă cu substanţele medicamentoase care posedă proprietăţi de oxidanţi, capabili să transforme gruparea aldehidică în carboxilică, fapt ce condiţionează pierderea acţiunii antibacteriene a antibioticului. Ea mai este incompatibilă şi cu neomicina, tetraciclina, gentamicina, canamicina. Atît în stare uscată, cît şi în soluţii această substanţă medicamentoasă este mai stabilă decît sărurile benzilpenicilinei.

Cît priveşte neajunsurile, personalul farmaceutic care lucrează timp îndelungat cu streptomicina poate fi supus unor accidente redutabile de dermatită, de aceea toate lucrările se efectuează folosind mănuşi, respiratoare şi ochelari de protecţie.

Levomicetina *(Laevomycetinum)* prezintă o substanţă sintetică

identică antibioticului natural cloramfenicol *(Chloramphenicolum)*, produs de microorganismul *Streptomyces venezuela*, avînd următoarea formulă chimică D(—)treo-1-para-nitrofenil-2-dicloracetilamino-propandiol-1,3:



Această pulbere cristalină albă, cu gust amar, este greu solubilă în apă şi uşor solubilă în etanol. Spectrul de acţiune al levomicetinei este vast, ea acţionînd asupra bacteriilor rezistente la penicilină şi streptomicină. Atît substanţa medicamentoasă, cît şi soluţiile apoase suportă sterilizarea la temperaturi de pînă la 110°C. Soluţiile se păstrează la loc ferit de lumină.

Este inadmisibilă administrarea concomitentă a levomicetinei cu benzilpenicilina, dat fiind ca aceasta duce la un efect terapeutic scăzut, iar în tratarea pneumoniei — la acţiune antagonistă. Antibioticul în cauză nu se prescrie nici împreună cu substanţe medicamentoase care deprimă hematopoeza (sulfamide, derivaţii pirazolonei etc.).

La administrarea simultană a levomicetinei şi butamidei uneori e posibil şocul hipoglichimic. Este interzisă utilizarea levomicetinei în tratarea exemelor, psoriazei şi altor boli de piele.

La prepararea picăturilor oftalmice, levomicetina se foloseşte î calitate de conservant, iar soluţiile sale ca solvenţi.

Tetraciclinele prezintă după componenţa chimică dicetone, care în urma hidrolizei formează acizi şi monocetone. Mediul alcal sporeşte hidroliza. Una dintre cele mai răspîndite substanţe din acest grup este tetraciclina clorhidrat — pulbere cristalină, de culoare galbenă, fără miros, cu gust amar, solubilă 1:10 în apă (soluţia apoasă de 1% are pH=2,0—2,8). Pe lîngă acestea, este higroscopică, fotosensibilă şi termolabilă.

La prepararea picăturilor oftalmice se foloseşte soluţie apoasă de tetraciclină clorhidrat 0,5%, în otorinolaringologie — soluţie 1,5% preparată pe etanol 70%, sub formă de picături auriculare, deoarece soluţiile apoase macerează mucomembranele.

Tetraciclinele sînt incompatibile cu ristomicina, streptomicina şi eritromicina. Nu se recomandă administrarea lor gravidelor şi copiilor în vîrstă de pînă la 8 ani.

Eritromicina *(Erythromycinum)* este o substanţă antimicrobiană, obţinută din *Streptomyces erythreus* sau alte microorganisme din acest gen şi prezintă un compus al grupului macrolizilor, care conţine în moleculă inelul lactonic macrociclic. Această pulbere are culoare albă, este higroscopică, fără miros, cu gust amar, puţin solubilă în apă, uşor solubilă în etanol. Spectrul acţiunii terapeutice este asemănător cu cel al penicilinei, dar se deosebeşte prin faptul

că eritromicina este tolerată mai bine de organism şi poate fi utilizată în cazurile cînd acesta reacţionează alergizant la peniciline.

Se administrează eritromicina intern, cu o oră jumătate înainte de masă. Extern se utilizează sub formă de unguente. Este incompatibilă cu penicilina, streptomicina, neomicina sulfat, monomicina, gentamicina, canamicina.

Prepararea formelor medicamentoase cu antibiotice

In reţete, antibioticele se prescriu sub formă de pulberi, spălături, suspensii, picături nazale şi auriculare, unguente, supozitoare, soluţii injectabile, picături pentru ochi etc. Formele medicamentoase cu antibiotice se prepară în condiţii aseptice.

Exempli causa: **Rp.:** *Benzylpenicillini-natrii 100.000 UA*
Sulfadimezini 10,0
M.f. pulvis.
D.S.: *Extern, pudră.*

Forma medicamentoasă solidă prescrisă prezintă o pulbere compusă nedozată, care conţine diferite cantităţi de substanţe medicamentoase puternic active (benzilpenicilină natriu şi sulfadimezină), sub formă de pudră, fiind destinată pentru uz extern.

Benzilpenicilina natriu este termolabilă, sulfadimezina — termostabilă. Ultima se sterilizează la 180°C timp de 30 min sau la 200°C timp de 10 min, se aduce la mojar steril (aproximativ 0,1 g). Se aduc apoi la mojar 0,06 g (100 000 UA) benzilpenicilină natriu şi, în cîteva reprize, cantitatea de sulfadimezină; se amestecă pînă la omogenitate.

Preparatul finit se livrează în flacoane de sticlă sterile, ermetic închise. Se etichetează pentru uz extern, cu menţiunea «Preparat aseptic», «A păstra la loc răcoros şi ferit de lumină», «A feri de copii!».

Benzilpenicilina natriu fabricată la uzinele farmaceutice se livrează în ambalaj care poate conţine 250 000, 500 000 şi 1 000 000 UA.

La prepararea exactă a formelor medicamentoase cu antibiotice se ia în consideraţie depedenţa dintre masă şi unităţile de acţiune ale acestor substanţe (vezi tab. 34).

Exempli causa: **Rp.:** *Benzylpenicillini-natrii 200 000 UA*
Sol. Natrii chloridi izotonica 150 ml
M.D.S. *Extern, pentru spălarea plăgilor.*

Pentru a prepara această formă medicamentoasă, în soluţia izotonică sterilizată şi răcită de natriu clorid se dizolvă 0,13 g benzilpenicilină natriu (1 000 000 UA=0,65 g).

De menţionat că deseori în picăturile şi unguentele nazale care conţin apă concomitent cu benzilpenicilina se administrează efedrină clorhidrat şi soluţie de adrenalină clorhidrat 0,1%. Prescripţiile acestea pot fi calificate drept iraţionale, deoarece peste 4 ore antibioticul se inactivează la 40%. La păstrarea formelor medicamentoase cu antibiotice la temperatura 3—5°C aceste inconveniente pot fi parţial evitate.

Tabelul 34

Dependenţa dintre masă şi unităţile de acţiune ale unor antibiotice

Denumirea antibioticului	Unităţile de acţiune (UA), mln	Masa, g
Ampicillinum	1	0,58
Benzylpenicillinum-natrium	1	0,60
Benzylpenicillinum-novocainum	1	0,90
Bicillinum	1	0,76
Erythromycinum	1	1,11
Kanamycinum	1	1,23
Levorinum	1	0,10
Lincomycini hydrochloridum	1	1,00
Methicillinum-natrium	1	0,676
Morphocyclinum	1	1,00
Monomycinum	1	1,00
Neomycini sulfas	1	0,564
Oleandomycini phosphas	1	1,10
Oletetrinum	1	1,00
Oxytetracyclini hydrochloridum	1	1,00
Phenoxymethylpenicillinum	1	0,65
Polymyxinum	1	0,125
Streptomycinum	1	1,00
Streptomycini sulfas	1	1,25
Tetracyclini hydrochloridum	1	1,00

Forma medicamentoasă finită se livrează etichetată pentru uz extern, cu menţiunile: «Preparat aseptic», «A păstra la loc răcoros», «A feri de copii!».

Formularea unguentelor cu antibiotice trebuie să asigure acţiunea optimă a substanţei medicamentoase şi stabilitatea respectivă. Remediile în cauză se prepară aseptic pe baze de unguent, folosind ustensile sterilizate.

În practică, folosirea antibioticelor pentru tratamente dermatologice este destul de răspîndită, fiind frecvent prescrise unguente cu neomicină sulfat, eritromicină, polimixină sulfat, tetraciclină, oxitetraciclină, cloramfenicol.

Exempli causa: **Rp.:** *Ung. Erytromycini 1% 10,0*
D.S. *Extern, unguent nazal.*

Formă medicamentoasă moale prescrisă prezintă un unguent-suspensie cu conţinut de antibiotic, eritromicină fiind o substanţă puternic activă (1,0 g de unguent conţine 1 000 UA antibiotic).

Componenţa: *Eritromicină 0,11 g*
Lanolină anhidră 4,0 g
Vaselină pînă la 10,0 g.

Pentru a prepara remediul, 0,11 g eritromicină (1 000 000 UA= =1,11 g) se suspendează prin triturare în aliajul lanolinei anhidre cu vaselina. Unguentul rezultat se livrează în flacoane închise etanş, **etichetat pentru uz extern, cu menţiunea «A păstra la loc** răcoros», «A feri de copii!»

Prepararea supozitoarelor cu antibiotice se realizează în condiţii aseptice, cu folosirea bazelor de supozitoare sterilizate (untul de

cacao se sterilizează la 160°C, iar amestecurile de polietilenglicoli la 150°C — timp de o oră). Sub formă de supozitoare pot fi administrate streptomicina, penicilina, cloramfenicolul, neomicina, eritromicina.

Exempli causa: Rp.: *Laevomycetini 0,2*
Olei Cacao 2,0
Misce fiat suppositorium
D.t.d. N 15
S. Extern, cîte 1 supozitor de 2 ori/zi în rect.

Forma medicamentoasă prescrisă prezintă supozitoare rectale cu conținut de substanță medicamentoasă puternic activă, antibiotic insolubil în apă, repartizat în ea după tipul suspensiilor. Se prepară aceste supozitoare în condiții aseptice, verificînd prealabil dozele maxime pentru levomicetină. Pentru preparare se iau 3,0 g (0,2×15) levomicetină, 30,0 g (2,0×15) unt de cacao (cantitatea untului de cacao este indicată în rețetă).

Mai întîi se aduc la mojar steril 3,0 g levomicetină, care se triturează apoi ușor, conform regulii lui Dereaghin, cu 1,5 g unt de cacao răzuit. Se aduce restul untului de cacao, se frămîntă pînă la obținerea unei mase omogene, care se înlătură ușor de pe pereții mojarului și calota pistilului. Masa se cîntărește, notînd rezultatul măsurării pe partea opusă a rețetei.

Stadiile procesului tehnologic, controlul calității sînt similare cu prepararea supozitoarelor în genere. Forma medicamentoasă finită se etichetează pentru uz extern, cu mențiunea «A păstra la loc răcoros», «A feri de copii!».

CAPITOLUL 11. INCOMPATIBILITĂȚI FARMACEUTICE

Sinteza numeroaselor substanțe medicamentoase noi, precum și a substanțelor auxiliare, care se asociază cu acestea la prepararea formelor medicamentoase, înaintează diverse probleme, pentru rezolvarea cărora farmacistul este obligat să se documenteze permanent cu ultimele investigații ale științei și practicii farmaceutice, în scopul de a nu admite prepararea unor remedii ce ar provoca incompatibilități farmaceutice.

Se numesc incompatibilități farmaceutice astfel de asocieri ale componentelor formei medicamentoase, în urma cărora se produc interacțiuni de origine fizică și fizico-chimică atît între substanțele medicamentoase ca atare, cît și între substanțele auxiliare, ele influențînd nefavorabil calitatea preparatului medicamentos și provocînd în consecință scăderea eficienței terapeutice a acestuia. Noțiunea în cauză se aplică convențional și atunci cînd în amestec nu intervin reacții fizice sau chimice, dar au loc astfel de inconveniente ca insolubilitatea substanțelor medicamentoase sau nemiscibilitatea a două faze lichide.

Vom menționa însă că nu întotdeauna în procesul reacțiilor din-

tre componente rezultă neapărat incompatibilități farmaceutice. De exemplu, pilulele Shereshewski conțin iod, care se transformă ulterior în diferiți compuși ce nu-și pierd efectul terapeutic. Uneori, medicii prescriu conștient substanțe medicamentoase ce reacționează între ele, produsele acestei reacții exercitînd efectul terapeutic scontat (de exemplu soluția de natriu tiosulfat cu acid clorhidric).

Un alt exemplu îl constituie prescripția:

Rp.: *Sol. Calcii chloridi 5,0 150 ml*
Natrii hydrocarbonatis 5,0
M.D.S. *Intern, cîte o jumătate de pahar de 3 ori/zi.*

Medicul a prescris intenționat calciu clorid și natriu hidrocarbonat, la interacțiunea cărora rezultă precipitat de calciu carbonat *(în statum nascendi)* cu proprietăți adsorbante.

Modul de explicare a unor reacții dintre componentele prescrise în anumite forme medicamentoase, cît și soluționările respective diferă esențial. O soluționare pentru un anumit amestec în care pot avea loc reacții dintre componente este aproape specifică pentru amestecul respectiv și nu se pretează întotdeauna unei generalizări. M. Melichar, M. Chalabala, I. Maly, M. Sandel și alți savanți în domeniu consideră că este necesar de a ține cont de un șir de factori care pot influența stabilitatea substanțelor medicamentoase ce alcătuiesc forma medicamentoasă respectivă, avînd drept urmare scăderea sau pierderea completă a efectului terapeutic scontat.

Formarea incompatibilităților în formele medicamentoase magistrale are la bază însuși caracterul procesului tehnologic utilizat în farmacii. De exemplu, în tehnologia industrială se prepară comprimate de ascorutină, care conțin acid ascorbic și rutină; cercetările au constatat compatibilitatea substanțelor medicamentoase în aceste comprimate. Însă în condiții de farmacie la prepararea pulberilor ce conțin ingredientele sus-numite se formează amestecuri care între timp se umectează, ceea ce se explică prin faptul că tehnica de preparare în farmacii este nestandardă.

S-a constatat că aproximativ jumătate din rețelele ce conțin forme medicamentoase incompatibile se prepară și se livrează din farmacii. Incompatibilitatea farmaceutică survine deja în timpul conservării nemijlocit la bolnav, cauza principală din care rezultă aceasta constituind-o polipragmazia.

O metodă universală de înlăturare a incompatibilităților nu există; prin urmare, nici chiar cele mai bune soluționări nu pot și nu trebuie examinate static: obținerea unei forme medicamentoase calitative este determinată de proprietățile fizico-chimice ale substanțelor medicamentoase, excipienților, solvenților, solubilizanților, conservanților. Un rol important aparține, desigur, și modificări continue a proceselor tehnologice, bazate pe factori biofarmaceutici.

Incompatibilitatea componentelor formei medicamentoase este în majoritatea cazurilor relativă, deoarece interacțiunea dintre ele se realizează numai în anumite condiții, dintre care cele mai prin-

ţiunii dintre substanţele medicamentoase, nu au loc schimbări vizibile, aceste tipuri de incompatibilităţi fiind periculoase.

Incompatibilităţile farmaceutice se mai clasifică în fizico-chimice şi chimice.

INCOMPATIBILITĂŢI FIZICO-CHIMICE

Incompatibilităţile fizico-chimice survin ca rezultat al modificării stării de agregare, precum şi a altor proprietăţi fizice, care sînt în acelaşi timp însoţite de interacţiuni chimice neînsemnate, în urma cărora rezultă dificultăţi la prepararea, conservarea şi administrarea formelor medicamentoase. La baza incompatibilităţilor fizico-chimice stau: insolubilitatea substanţelor medicamentoase şi condiţiile ce dificultează solubilitatea acestora; coagularea sistemelor coloidale şi substanţelor macromoleculare, prcum şi stratificarea emulsiilor; umectarea şi topirea pulberilor compuse; fenomenele de adsorbţie.

Insolubilitatea substanţelor medicamentoase şi condiţiile ce dificultează solubilitatea lor

Această categorie de incompatibilităţi ţine de cazurile cînd cantitatea solventului indicat în reţetă este insuficientă pentru dizolvarea cantităţilor substanţelor medicamentoase prescrise, de faptul dacă acestea sînt în stare solidă sau lichidă. Dizolvarea substanţelor medicamentoase poate deveni dificilă şi cînd se schimbă solventul sau, mai rar, sub influenţa electroliţilor puternici cu conţinut de ioni de acelaşi nume. Toate aceste cazuri sînt însoţite de depăşirea gradului de solubilitate, în formele medicamentoase rezultă precipitate sau lichide nemiscibile.

Dezvoltarea tehnologiei medicamentelor în ultimii ani, mai ales în domeniul preparării suspensiilor, solubilizării, folosirii unui număr sporit de substanţe auxiliare oferă în majoritatea cazurilor posibilitatea de a obţine forme medicamentoase calitative. Iată de ce este atît de necesară colaborarea dintre farmacist şi medic.

Din categoria incompatibilităţilor examinate fac parte cazurile cînd sub formă de precipitat se formează substanţe toxice sau cu acţiune puternic activă sau cînd prin intermediul metodelor tehnologice cunoscute este imposibilă obţinerea unei forme farmaceutice calitative.

Exempli causa: **Rp.:** *Phenobarbitali 2,0*
Natrii bromidi 4,0
Infusi rhizomatis cum radicibus Valerianae 6,0 180 ml
M.D.S. *Intern, cîte o lingură de 3 ori/zi.*

Solubilitatea fenobarbitalului în apă constituie 1:1100 şi, ca urmare, în procesul preparării formei medicamentoase substanţa va precipita. Deoarece precipitatul conţine substanţă cu acţiune puter-

nic activă narcotizantă, forma medicamentoasă nu poate fi eliberată din farmacie. Consultîndu-se însă cu medicul, putem adăuga în componența formei medicamentoase 1,0 g de natriu hidrocarbonat, care va favoriza dizolvarea fenobarbitalului.

Conform calculelor stechiometrice, la dizolvarea a 2,0 g fenobarbital este necesar de adăugat 0,75 g natriu hidrocarbonat, însă cu scopul de a neutraliza acizii din infuzia de odolean, se recomandă a mări această cantitate.

Exempli causa: **Rp.:** *Mentholi 0,1*
Glyceroli 10,0
M.D.S. *Extern, picături nazale.*

Mentolul este insolubil în glicerol, de aceea rezultă o suspensie macrocristalină, instabilă în procesul conservării. Plus la aceasta, cristalele mentolului vor irita mucomembranele cavității nazale.

Efectul nedorit poate fi evitat în asemenea cazuri prin utilizarea stabilizatorilor (gelatoză, metilceluloză etc.), care condiționează stabilitatea suspensiilor, însă concomitent micșorează acțiunea terapeutică a formei medicamentoase. Deci, prescripția de mai sus este irațională, iar forma medicamentoasă nu poate fi preparată și administrată.

Exempli causa: **Rp.:** *Papaverini hydrochloridi 0,2*
Sol. Calcii chloridi ex 10,0 200 ml
M.D.S. *Intern, cîte o lingură de 3 ori/zi.*

Solubilitatea substanței medicamentoase din această rețetă scade sub influența electroliților puternici, mai ales cînd aceștia conțin ioni de același nume: calciul clorid micșorează brusc solubilitatea papaverinei clorhidrat și aceasta precipită. Deci, forma medicamentoasă nu poate fi livrată din farmacie. Dacă se prepară două soluții aparte și apoi se amestecă, precipitatul apare peste cîteva ore.

Coagularea sistemelor coloidale și substanțelor macromoleculare. Stratificarea emulsiilor

Coagularea prezintă instabilitatea sistemelor disperse care se transformă într-o stare aproape de cea de echilibru. Distingem două stadii ale acestui proces: coagularea aparentă (constă în pierderea stării de agregare stabilă a sistemului și contopirea particulelor) și coagularea propriu-zisă (în urma agregării, particulele precipită sau floculează).

De menționat că coagularea aparentă nu întotdeauna trece în coagulare propriu-zisă și uneori procesul decurge latent. In procesul agregării particulelor sau picăturilor emulsiilor, primele nu contactează nemijlocit, ci prin intermediul stratului substanței tensioactive. Astfel de agregări sînt instabile, iar procesul coagulării însăși, mai ales în momentul inițial, poate reversa.

Coagularea poate decurge spontan și în majoritatea cazurilor poate fi cauzată de factorii externi: procesul este staționat de sarcinile electrice ale particulelor, cît și de solvatarea suprafeței acesto-

ra. Concomitent, la suprafaţa particulelor sau picăturilor se absorb sub formă de pelicule macromoleculele substanţelor tensioactive.

Coagularea sistemelor coloidale este condiţionată pe prim-plan de electroliţi: cu cît este mai puternică sarcina electrică a ionilor, cu atît ei acţionează mai puternic asupra sistemului. Procesul poate fi condiţionat de asemenea de către substanţele bazice, acide, alcaloizi, precum şi de substanţele ce modifică sarcinile particulelor şi picăturilor emulsiilor.

Exempli causa: **Rp.:** *Collargoli 0,3*
Sol. Natrii chloridi 0,9% 10 ml
M.D.S. *Extern, picături nazale.*

In procesul preparării formei medicamentoase după prescripţia dată are loc precipitarea colargolului sub acţiunea elecrolitului natriu clorid. Forma medicamentoasă, deci, nu poate fi livrată din farmacie.

Exempli causa: **Rp.:** *Collargoli 1,0*
Sol. Hexamethylentetramini 40% 50 ml
M.D.S. *Extern, pentru spălături.*

Colargolul precipită în această prescripţie sub acţiunea mediului alcalin, condiţionat de hexametilentetramină.

Exempli causa: **Rp.:** *Sol. Natrii chloridi 3% 100 ml*
Ichthyoli 5,0
M.D.S. *Extern, pentru tampoane.*

Sub acţiunea electrolitului (natriu clorid) are loc mai întîi coagularea aparentă, apoi după cîtva timp, coagularea propriu-zisă. Forma medicamentoasă capătă aspect neuniform şi nu poate fi livrată din farmacie.

Soluţiile alcaline ale sărurilor de natriu acţionează mai activ asupra ihtiolului, condiţionînd coagularea propriu-zisă.

Exempli causa: **Rp.:** *Sol. Ichthyoli 2% 200 ml*
Natrii tetraboratis 4,0
M.D.S. *Extern, pentru spălături.*

Umectarea şi topirea componentelor în pulberile compuse

Una dintre caracteristicile principale ale pulberilor este pulverulenţa. In procesul preparării pulberilor compuse, imediat sau peste cîtva timp după preparare pulberile pot pierde această proprietate. Schimbarea descrisă poate avea loc atunci cînd amestecul substanţelor medicamentoase devine higroscopic şi se umectează sau cînd are loc micşorarea punctului de topire a amestecului şi topirea acestuia.

Un caz aparte îl constituie situaţia cînd presiunea vaporilor de apă ai amestecului pulverulent devine mai mică decît a vaporilor de apă ai mediului ambiant: amestecul absoarbe umiditatea din aer şi devine mai higroscopic decît fiecare component în parte.

Procesul de umectare a pulberilor compuse este influenţat de

gradul de umiditate a ingredientelor iniţiale, de felul cum ele se amestecă, de umiditatea relativă a încăperii şi, în ultimă instanţă, de proprietăţile materialului ambalant. Dintre factorii indicaţi, cea mai mare influenţă asupra amestecului obţinut o are umiditatea relativă a aerului în încăpere: majoritatea amestecurilor umectează cînd umiditatea relativă a aerului depăşeşte 50—60%, iar cînd aceasta este sub 30—40%, majoritatea îşi păstrează pulverulenţa.

Exempli causa: Rp.: *Acidi acethylsalicylici*
Antipyrini aa 0,25
Phenacetini 0,2
M.f. pulv.
D.t.d. N 10
S. *Intern, cîte o pulbere de 3 ori/zi.*

Pulberile preparate în condiţii cînd umiditatea relativă a aerului nu depăşeşte 50—60%, ambalate în hîrtie pergaminată şi conservate la loc uscat îşi păstrează pulverulenţa 3—4 zile.

Există şi aşa compuşi ale substanţelor medicamentoase care formează amestecuri eutectice nemijlocit în procesul preparării formei medicamentoase. Drept exemplu pot servi compoziţiile hexametilentetraminei şi acidului ascorbic, care se umectează deja în exicator.

Exempli causa: Rp.: *Hexamethylentetramini 0,5*
Acidi ascorbinici 0,1
M.f. pulv.
D.t.d. N 10
S. *Intern, cîte o pulbere de 3 ori/zi.*

Pulberile preparate conform acestei prescripţii din substanţe medicamentoase cu grad de umiditate sporit se umectează de cîteva ori mai repede comparativ cu cele preparate din substanţe uscate.

Exempli causa: Rp.: *Hexamethylentetramini 0,3*
Natrii salicylatis 0,5
Coffeini-natrii benzoatis 0,05
M.f. pulv.
D.t.d. N 10
S. *Intern, cîte o pulbere de 3 ori/zi.*

Pulberile preparate după prescripţia dată din componente uscate se umectează a doua zi. Introducerea în componenţa pulberilor a hexametilentetraminei (umiditatea 3—5%) condiţionează umectarea formei medicamentoase deja în procesul preparării, nemijlocit în mojar.

Modul cum se amestecă ingredientele de asemenea influenţează considerabil viteza umectării: amestecarea energică şi minuţioasă a componentelor prescripţiei duce la umectarea lor mai rapidă.

Adsorbţia medicamentelor

Se numeşte adsorbţie procesul de concentrare a substanţelor medicamentoase din mediul ambiant pe suprafaţa corpului solid (adsorbantului). Procesul decurge sub influenţa forţelor moleculare ale

suprafeţei adsorbantului, în urma cărui fapt rezultă micşorarea energiei superficiale libere.

Mişcarea moleculelor adsorbite la suprafaţa interfazică decurge cu intensitate asemănătoare cu cea a moleculelor gazelor la temperaturi analoage. Astfel, în urma repartizării moleculelor pe aceste suprafeţe rezultă straturi de adsorbţie avînd grosime mono-, bi- sau multimoleculară, dependent de gradul intensităţii cîmpului electric pe suprafaţa adsorbantului.

Adsorbţia poate fi de natură fizică sau chimică (hemosorbţie): în primul caz moleculele substanţelor care se adsorb îşi păstrează individualitatea, iar în al doilea formează cu adsorbantul compuşi chimici de suprafaţă. La temperatura constantă, adsorbţia fizică sporeşte o dată cu concentraţia soluţiei, procesul fiind reversibil.

Cinetica adsorbţiei suprafeţei concrete depinde de mărimea concentraţiei acesteia în volumul fazei de temperatură, structura chimică şi concentraţia altor substanţe, iar viteza depinde de gradul difuziei moleculare a adsorbantului din volum spre suprafaţa dintre faze, de migrarea în jurul suprafeţei, precum şi de difuzia în capilare a substanţei, care decurge cu mult mai încet decît în cazul adsorbţiei superficiale. Prezenţa altor substanţe încetinesc vădit toate tipurile de difuzie.

Viteza adsorbţiei cîtorva substanţe prezente în soluţie depinde de viteza repartizării ulterioare a acestora pe suprafaţa adsorbantului. În etapa iniţială, toate componentele se adsorb independent, apoi componentul care se adsoarbe mai puţin este substituit de cel care se adsoarbe mai bine; obişnuit, din soluţie se adsorb mai puternic substanţele medicamentoase care se dizolvă mai puţin în solventul respectiv.

Adsorbţia are loc mai frecvent în pulberi, suspenzii şi rareori în alte forme medicamentoase; de regulă, în calitate de adsorbanţi servesc substanţele cu grad înalt de dispersie, insolubile şi inadsorbabile în tractul gastrointestinal.

Proprietăţi puternice de adsorbant posedă cărbunele activat, argila albă, silicagelul şi, într-o măsură mai mică, talcul, bismutul subnitrat, pulberile vegetale, alte substanţe auxiliare.

Exempli causa: **Rp.:** *Extracti Belladonnae 0,015*
Papaverini hydrochloridi 0,03
Carbonis activati 0,5
M.f. pulv.
D.t.d. N 6
S. *Intern, cîte o pulbere de 3 ori/zi.*

Cărbunele activat adsoarbe aproape integral papaverina clorhidrat şi alcaloizii extractului de mătrăgună. Deci, prescripţia dată este iraţională şi cărbunele activat se livrează aparte, iar în calitate de substanţe auxiliare la forma medicamentoasă se folosesc alte substanţe (de exemplu zahărul). Plus la aceasta, bolnavului trebuie să i se explice că pulberile preparate aparte se administrează după un anumit interval de timp: mai întîi amestecul de papave-

rină cu extract de mătrăgună şi numai după resorbţia lor — cărbunele activat.

Cărbunele activat adsoarbe nu numai alcaloizii, dar şi glicozidele, enzimele, coloranţii, unele antibiotice.

Exempli causa: **Rp.**: *Pepsini 0,1*
Carbonis activati 0,5
M.f. pulv.
D.t.d. N 12
S. *Intern, cîte o pulbere înainte de masă.*

Prescripţia dată este iraţională, deoarece pepsina este adsorbită de cărbunele activat. Pepsina se va livra deci aparte, sub formă de mixtură, iar cărbunele activat se va administra după masă, timpul fiind stabilit de către medic.

In formele medicamentoase cu argilă albă, pe lîngă fenomenul adsorbţiei distingem şi hemosorbţia.

Exempli causa: **Rp.**: *Morphini hydrochloridi*
Extracti Belladonnae aa 0,1
Bolis albae 0,5
M.f. pulv.
D.t.d. N 12
S. *Intern, cîte o pulbere de 3 ori/zi.*

Argila albă adsoarbe atît morfina clorhidrat, cît şi alcaloizii extractului de mătrăgună. La suprafaţa argilei albe alcaloizii se destructurează în locul grupării esterice, pierzînd acţiunea terapeutică. Prescripţia este deci iraţională.

Exempli causa: **Rp.**: *Atropini sulfatis 0,015*
Papaverini hydrochloridi 0,3
Extr. et pulv. rad. Glycyrrhizae q. s.
U.f. pilulae N 30
S. *Intern, cîte o pilulă de 2 ori/zi.*

Alcaloizii formează săruri insolubile cu acidul glicirizinic, care se găseşte în rădăcinile de lemn dulce şi ulterior nu se resorb din pilule.

Exempli causa: **Rp.**: *Methyleni coerulei 0,03*
Bolis albae 0,5
M.f. pulv.
D.t.d. N 12
S. *Intern, cîte o pulbere de 4 ori/zi.*

Argila albă adsoarbe în această prescripţie două treimi din cantitatea de albastru de metilen. Medicamentul poate fi administrat ca antidot. Este necesar de făcut legătură cu medicul şi de livrat ingredientele aparte, folosid în calitate de substanţă auxiliară zahărul sau glucoza.

In formele medicamentoase lichide, adsorbanţi pot fi substanţele medicamentoase solubile în sucul gastric şi concomitent insolubile în formă medicamentoasă. Drept exemplu poate servi calciul carbonat.

Exempli causa: **Rp.:** *Papaverini hydrochloridi 0,3*
Calcii carbonatis
Natrii sulfatis aa 10,0
Mucilaginis semenis Lini 8,0 180 ml
M.D.S. *Intern, cîte o lingură de 3 ori/zi.*

Prescripţia dată este incompatibilă: calciul carbonat absoarbe papaverina clorhidrat, făcînd imposibilă dozarea formei medicamentoase.

INCOMPATIBILITĂŢI CHIMICE

Interacţiunea chimică dintre componente poate avea loc în toate formele medicamentoase, însă mai frecvent această acţiune se menţionează în formele medicamentoase lichide. Incompatibilităţile chimice pot fi clasificate atît după tipul reacţiilor chimice dintre componentele asociate, cît şi după rezultatele vizibile care au loc în urma acestor reacţii.

Distingem deci reacţii chimice care decurg cu degajare de căldură (reacţii exoterme); reacţii chimice în amestec de substanţe solide; reacţii chimice în soluţii.

O delimitare netă în reacţiile fizice şi reacţiile chimice ale proceselor care decurg între componentele asociate într-un medicament este destul de dificilă. Dacă de obicei se scoate în evidenţă numai un singur proces principal, aceasta nu exclude concomitent ca să aibă loc o serie de reacţii secundare care însoţesc reacţia principală, o grăbesc sau o stopează, pînă cînd în condiţiile date se stabileşte un echilibru termodinamic.

Cunoaşterea aprofundată a mecanismului reacţiei dintr-un amestec, respectiv şi interpretarea tuturor reacţiilor secundare care însoţesc o reacţie principală, este destul de dificilă. Mecanismul de reacţie prezintă pentru fiecare amestec un caz aparte, putînd varia destul de mult chiar pentru acelaşi caz, atunci cînd se modifică condiţiile de lucru (concentraţiile, pH-ul, temperatura etc.).

Clasificarea incompatibilităţilor chimice poate fi făcută conform tipului reacţiilor chimice (oxidoreducere, hidroliză, reacţii de schimb, neutralizare etc.). Însă din punct de vedere practic mai preţioasă este clasificarea depedent de modificările ce survin în urma reacţiilor respective. Conform modificărilor vizuale incompatibilităţile chimice în formele medicamentoase se împart în patru grupe: precipitări; coloraţii; degajări de gaze; modificări invizibile.

Precipitări

Obţinerea precipitatelor este caracteristică numai pentru formele medicamentoase lichide. Ca rezultat al interacţiunii dintre componente se formează precipitate ale substanţelor medicamentoase cu acţiune toxică şi puternic activă, printre care: alcaloizi şi săruri

sintetice, a bazelor azotice, heterozide cardiotonice, derivaţi ai acidului barbituric, compuşi ai metalelor grele, antibiotice, sulfamide etc. Uneori, precipitatele conţin două-trei substanţe, interacţiunea chimică însă condiţionează nu numai obţinerea precipitatelor.

Formarea precipitatelor alcaloizilor şi compuşilor azotici. Majoritatea alcaloizilor şi compuşilor azotici prezintă substanţe toxice şi cu acţiune puternic activă, ceea ce necesită o atenţie deosebită din partea farmacistului la prepararea formelor medicamentoase.

Alcaloizii, de regulă, prezintă săruri formate din acizi puternici şi baze slabe, care pot fi substituite din soluţii de baze mai puternice. Majoritatea sărurilor alcaloizilor sînt uşor solubile în apă purificată, iar alcaloizii baze — greu solubili în apă. Ultimii fiind substituiţi din sărurile lor precipită. Excepţie — codeina (grad de solubilitate 1:80), termopsina (1:30), efedrina (1:36), uşor solubile în apă.

Chinina şi codeina nu precipită sub acţiunea amoniacului. Morfina şi salsolina nu precipită în prezenţa bazelor alcaline, deoarece formează fenolaţi solubili.

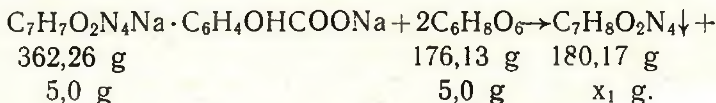
În mediu acid, precum şi slab alcalin precipită cafeina, cafeina natriu benzoat, temisalul, eufilina, teofilina, teobromina.

Exempli causa: **Rp.:** *Acidi ascorbinici*
Teobromini natrii et natrii salicylatis aa 5,0
Aquae purificatae 200 ml
M.D.S. *Intern, cîte o lingură de 3 ori/zi.*

La prepararea remediului prescris, în procesul dizolvării în apă se obţine natriu hidroxid, care condiţionează solubilitatea teobrominei. Soluţiile temisalului condiţionează un pH puternic alcalin (pH=10).

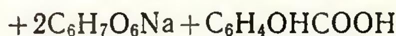
Acidul ascorbic reacţionează cu natriu hidroxid şi formează natriu ascorbinat, iar teobromina se transformă în bază, care precipită, deoarece solubilitatea ei în apă constituie 1:300.

Temisalul conţine mai mult de 45% teobromină şi deci în prescripţia dată teobromina bază va constitui 2,48 g. Pentru obţinerea teobrominei se va consuma aproximativ aceeaşi cantitate de acid ascorbic, deoarece masa lui constituie 173,13 g, iar a teobrominei — 180,17 g. Restul acidului ascorbic va substitui acidul salicilic din natriu salicilat:



$$C_7H_7O_2N_4Na \cdot C_6H_4OHCOONa + 2C_6H_8O_6 \rightarrow C_7H_8O_2N_4\downarrow +$$

$$\begin{matrix} 362{,}26\ g & 176{,}13\ g & 180{,}17\ g \\ 5{,}0\ g & 5{,}0\ g & x_1\ g. \end{matrix}$$



$$+ 2C_6H_7O_6Na + C_6H_4OHCOOH$$

$$\begin{matrix} 138{,}12\ g \\ x_2\ g. \end{matrix}$$

Avem deci:

$$x_1=\frac{5,0\times 180,17}{362,26}=2,48\ g;$$

$$x_2=\frac{5,0\times 138,12}{362,26}=1,90\ g.$$

Acidul salicilic precipită, deoarece se obține în cantitate de 1,9 g, solubilitatea sa în apă purificată fiind 1:500. Se formează un precipitat cristalic care se repartizează la agitare, însă conține substanță cu acțiune puternic activă (teobromină). Forma medicamentoasă nu se va livra din farmacie, sau acidul ascorbic se va elibera sub formă de pulberi, iar temisalul — în soluție.

Precipitarea sărurilor alcaloizilor și bazelor azotice. Sărurile alcaloizilor și bazelor azotice formează compuși puțin solubili cu sulfați, benzoați, acizi sulfoihtiolici ai ihtiolului etc. Acizii organici din plantele vegetale formează de asemenea cu sărurile alcaloizilor compuși puțin solubili.

E x e m p l i c a u s a: **Rp.:** *Papaverini hydrochloridi 0,2*
Sol. Natrii sulfatis ex 10,0 100 ml
M.D.S. *Intern, cîte o lingură de 3 ori/zi.*

La prepararea formei medicamentoase prescrise în această rețetă este necesar a dizolva aparte papaverina clorhidrat și natriu sulfat, apoi soluțiile rezultate se amestecă. Rezultă o soluție limpede, iar după un interval de 2—3 ore în ea apare un precipitat alb cristalic de papaverină sulfat, care se repartizează greu la agitare. Formarea lui este cauzată de prezența în soluție a excesului de sulfat ioni. Forma medicamentoasă, deci, nu se prepară; papaverina clorhidrat se recomandă a fi livrată sub formă de pulbere.

Alcaloizii și unele baze azotice cu ihtiol formează de asemenea precipitate.

E x e m p l i c a u s a: **Rp.:** *Dicaini 0,05*
Ichthyoli 0,1
Sol. Adrenalini hydrochloridi 0,1% 2 ml
Aquae purificatae 10 ml
M.D.S. *Extern, tampon pentru canalul auditiv.*

La prepararea acestei forme medicamentoase mai întîi apare opalescență, apoi se formează un precipitat cafeniu-întunecat sub formă de fulgi, care aderă la pereții recipientului. Prescripția este irațională.

Precipitări rezultate la interacțiunea alcaloizilor și bazelor azotice cu halogenii și compușii lor. Halogenii și compușii lor se prescriu frecvent împreună cu alcaloizii și bazele azotice. Precipitările pot fi cauzate aici de iod, în soluția de kaliu iodid, kaliu iodid și amoniu: are loc formarea compușilor poliiod cu **componența** $Alc\cdot(I_2)_x\cdot(KI)_y$.

Bromidele, într-o măsură mai mică, cauzează şi ele obţinerea sărurilor puţin solubile în apă ale alcaloizilor. Mai frecvent, ultimii se prescriu împreună cu soluţie alcoolică de iod 5%.

Exempli causa: **Rp.:** *Morphini hydrochloridi 0,05*
Tincturae Convallariae
Tincturae Valerianae aa 25 ml
Sol. Iodi spirituosae 5% 6 ml
M.D.S. *Intern, cîte 25 picături de 3 ori/zi.*

Interacţiunea dintre componentele formei medicamentoase duce la obţinerea unui precipitat cristalic de morfină poliiodid. De asemenea, heterozidele cardiotonice formează cu soluţia de iod precipitate care, indiferent de faptul că ocupă un volum mic, sînt toxice.

Formează poliiodizi şi alcaloizii derivaţi ai purinei: cafeina, teofilina, teobromina, eufilina, temisalul, cafeina natriu benzoat etc.

Exempli causa: **Rp.:** *Novocaini 0,3*
Mentholi 0,5
Sol. Iodi spirituosae 5% 10 ml
M.D.S. *Extern, în dermatologie.*

In procesul preparării acestei forme medicamentoase precipită novocaină poliiodid. Mentolul de asemenea se află sub formă de precipitat. Prescripţia este iraţională.

Precipitarea tanoalcaloizilor şi compuşilor azotici. Alcaloizii şi compuşii azotici formează cu substanţele tanante compuşi insolubili sau puţin solubili în apă.

Exempli causa: **Rp.:** *Sol. Novocaini 1% 200 ml*
Tincturae Leonuri
Extr. Crataegi fluidi aa 7,5 ml
M.D.S. *Intern, cîte o lingură de 3 ori/zi.*

Novocaina interacţionează cu substanţele tanante care se află în extractul de păducel şi tinctura de talpa-gîştei. Acţiunea terapeutică scade vădit; concomitent, precipită o substanţă cu acţiune puternic activă, de aceea forma medicamentoasă nu poate fi livrată bolnavului. Mixtura poate fi administrată numai cînd se prepară două forme medicamentoase aparte.

Precipitări în formele medicamentoase cu heterozide cardiotonice. Ca rezultat al interacţiunii heterozidelor cardiotonice cu alte componente, apar modificări vizibile. Concomitent, heterozidele sus-numite pot forma precipitaţii fiind asociate cu compuşii metalelor grele, substanţe tanante, sărurile alcaloizilor şi halogenilor.

Prescrieri de heterozide cardiotonice împreună cu compuşii metalelor grele se întîlnesc actualmente rar, iar asocieri cu substanţe tanante — destul de des.

Exempli causa: **Rp.:** *Infusi herbae Adonidis vernalis 10,0 100 ml*
Decocti foliorum Uvae ursi 3,0 100 ml

M.D.S. *Intern, cîte o lingură de 3 ori/zi.*

Precipitatul care se formează la prepararea acestei forme medicamentoase este neînsemnat şi se observă în mixtura colorată greu, însă este toxic. Forma medicamentoasă, deci, nu poate fi preparată, iar medicul trebuie să prescrie aparte infuzia şi decoctul, cu condiţia ca ele să fie administrate după un interval de timp.

Exempli causa: **Rp.:** *Natrii bromidi 4,0*
Tincturae Valerianae 10 ml
Extracti Crataegi fluidi 15 ml
Adonisidi 5 ml
M.D.S. *Intern, cîte 20 picături de 4 ori/zi.*

La prepararea remediului prescris, în urma interacţiunii substanţelor tanante care se află în extractul lichid de păducel şi heterozidelor cardiotonice din adonizid, se formează un precipitat amorf de culoare brună. Forma medicamentoasă nu se livrează.

Exempli causa: **Rp.:** *Infuzi herbae Adonidis vernalis 8,0 200 ml*
Tincturae Convallariae 6 ml
Extracti Crataegi fluidi 5 ml
Kalii bromidi 5,0
M.D.S. *Intern, cîte o lingură de 3 ori/zi.*

La prepararea acestei forme medicamentoase, substanţele tanante din extractul de păducel acţionează cu heterozidele cardiotonice care se găsesc în infuzia de ruşcuţă-de-primăvară şi tinctura de lăcrimioară. Precipitatul obţinut prezintă o masă amorfă, toxică. Se recomandă de a livra extractul fluid de păducel sub formă de picături.

Heterozidele cardiotonice sînt sensibile la acţiunea acizilor, bazelor şi oxidanţilor, inactivîndu-se parţial sau integral, uneori cu formarea precipitatelor toxice.

Exempli causa: **Rp.:** *Sol. Natrii bromidi 2% 200 ml*
Adonizidi 8 ml
Natrii nitritis 1,0
Analgini 3,0
Papaverini hydrochloridi 0,5
M.D.S. *Intern, cîte o lingură de 3 ori/zi.*

La prepararea formei medicamentoase, papaverina clorhidrat reacţionează cu natriul nitrit. Precipită papaverina bază, iar acidul azotic se descompune pînă la oxizi de azot, care la rîndul lor oxidează heterozidele cardiotonice şi adonizidul. Forma medicamentoasă capătă un miros neplăcut, conţinînd concomitent un precipitat toxic. Prin urmare, remediul nu poate fi livrat bolnavului.

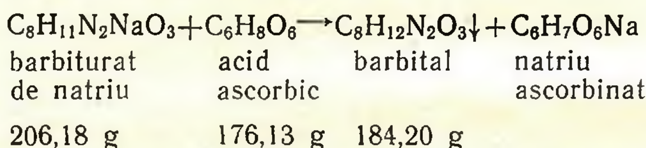
Precipitări formate de derivaţii acidului barbituric şi de sulfami-

de. Derivaţii acidului barbituric şi sulfanilamidele se studiază împreună, dat fiind că formează precipitate din considerente comune. Aceste substanţe medicamentoase sînt greu solubile, iar sărurile de natriu — uşor solubile în apă purificată. Datorită acestor proprietăţi, ele precipită sub acţiunea acizilor, metalelor, în urma reacţiilor de schimb cu sărurile alcaloizilor şi bazelor azotice în prezenţa metalelor grele, iar uneori chiar şi într-un mediu alcalin slab.

În calitate de acid, mai frecvent se prescrie acidul ascorbic.

E x e m p l i c a u s a: **Rp.:** *Infusi rhizom. cum rad. Valerianae 6,0 200 ml*
Barbitali-natrii 2,0
Acidi ascorbinici 2,0
M.D.S. *Intern, cîte o lingură de 3 ori/zi.*

Ca rezultat al interacţiunii barbituratului de natriu şi acidului ascorbic, are loc următoarea reacţie:



$$C_8H_{11}N_2NaO_3 + C_6H_8O_6 \rightarrow C_8H_{12}N_2O_3\downarrow + C_6H_7O_6Na$$

barbiturat de natriu	acid ascorbic	barbital	natriu ascorbinat
206,18 g	176,13 g	184,20 g	

Cantitatea de barbital bază se calculează astfel:

206,18 g — — — — — — — — — — — — — — 184,20 g
2,0 g — — — — — — — — — — — — — — x g.

$$x = \frac{184{,}20 \cdot 2{,}0}{206{,}18} = 1{,}79\ g.$$

Deoarece solubilitatea barbitalului în apă purificată constituie 1:170, acesta va precipita parţial. El va interacţiona cu acizii din infuzia de odolean şi va pune în libertate o anumită cantitate de barbital. Barbitalul din precipitat prezintă o substanţă cu acţiune puternic activă; prin urmare, dozarea devine imprecisă. Iată de ce, în acord cu medicul, barbitalul de natriu se va livra aparte, celelalte componente fiind compatibile.

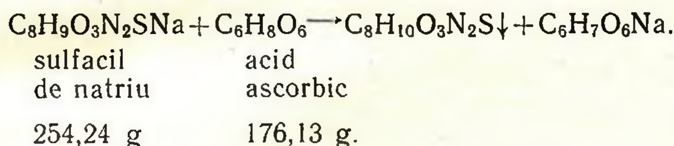
E x e m p l i c a u s a: **Rp.:** *Infusi herbae Adonidis vernalis 6,0 180 ml*
Tincturae Valerianae
Tincturae Convallariae aa 15 ml
Natrii bromidi
Barbitali-natrii aa 2,0
Acidi ascorbinici 3,0
Glucosi 10,0
M.D.S. *Intern, cîte o lingură de 3 ori/zi.*

Sub influenţa acidului ascorbic şi acizilor organici care se află în tincturi şi extractele apoase din ruşcuţă-de-primăvară, preci-

pită barbitalul sub formă de cristale albe. Analog se comportă cu acizii și sărurile de natriu ale sulfamidelor.

E x e m p l i c a u s a: **Rp.:** *Sol. Sulfacyli-natrii 30% 10 ml*
Acidi ascorbinici 0,15
M.D.S. *Extern. Picături oftalmice. Cîte 3 picături de 2 ori în ochiul drept.*

Acidul ascorbic neutralizează soluția sulfacilei de natriu și sulfacila precipită (solubilitatea căreia în apă purificată constituie 1:200):



$$C_8H_9O_3N_2SNa + C_6H_8O_6 \rightarrow C_8H_{10}O_3N_2S\downarrow + C_6H_7O_6Na.$$

sulfacil de natriu	acid ascorbic
254,24 g	176,13 g.

Cantitatea de sulfacil rezultată va alcătui:

254,24 g — — — — — — — — — — — — — — 176,13 g
x g — — — — — — — — — — — — — — 0,15 g

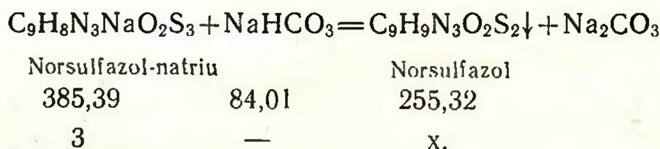
$$x = \frac{0,15 \times 254,24}{176,13} = 0,21 \text{ g}.$$

Prescripția poate deveni rațională dacă acidul ascorbic va fi neutralizat de natriul hidrocarbonat (pentru a neutraliza 0,15 g acid ascorbic vor fi necesare 0,17 g natriu hidrocarbonat). Forma medicamentoasă va deveni stabilă, evitîndu-se precipitarea.

Unele săruri de natriu ale sulfamidelor sînt insolubile chiar și în prezența natriului hidrocarbonat.

E x e m p l i c a u s a: **Rp.:** *Sol. Norsulfazoli natrii 3% 100 ml*
Natrii hydrocarbonatis 2,0
M.D.S. *Intern, cîte o lingură de 3 ori/zi.*

Reacția ce va apare la prepararea remediului va fi următoarea:



$$C_9H_8N_3NaO_2S_3 + NaHCO_3 = C_9H_9N_3O_2S_2\downarrow + Na_2CO_3$$

Norsulfazol-natriu		Norsulfazol
385,39	84,01	255,32
3	—	x.

Efectuăm calculele respective:

385,39 g — — — — — — — — — — — — — — 255,32 g
3,00 g — — — — — — — — — — — — — — x g.

$$x = \frac{3 \times 255,32}{385,39} = 1,98 \text{ g}.$$

Ca rezultat al interacțiunii dintre componente, precipită norsulfazolul, solubilitatea căruia în apă constituie 1:2000. Forma medicamentoasă nu se va livra bolnavului.

Precipitări ale compuşilor metalelor grele. Cel mai frecvent formează precipitat în formele medicamentoase lichide sărurile de argint, plumb, mercur, zinc şi aluminiu. Compuşii metalelor grele pot forma precipitate cu alcaloizii şi compuşii azotici, tanidele, sărurile metalelor alcaline, ihtiolul, coloranţii, enzimele, compuşii halogeni, heterozidele cardiotonice, sărurile de natriu ale acidului barbituric, sulfamidele. Se pot forma precipitări şi în urma reacţiilor de schimb dintre sărurile metalelor grele, mai ales în procesul reacţiilor de oxidoreducere.

Exempli causa: **Rp.:** *Hydrargyri amidochloridi 3,0*
Resorcini 1,0
Zinci oxydi 3,0
Lanolini
Vaselini aa 15,0
M.D.S. *Extern, unguent.*

Mercurul amidoclorid este redus la prepararea acestui remediu de către rezorcină, îndeosebi sub influenţa luminii şi a umidităţii, pînă la mercur metalic; la conservare, unguentul capătă culoare întunecată. Pentru a evita reacţia dintre componente, este necesar de a minimaliza contactul dintre ele, de aceea unguentul se prepară pe lanolină anhidră: primele două substanţe medicamentoase se amestecă cu cantităţile de lanolină şi vaselină aparte, apoi se amestecă. Termenul de valabilitate a preparatului va atinge 30 de zile.

În procesul interacţiunii dintre sărurile metalelor grele şi substanţele tanante se formează compuşi insolubili ai metalelor grele respective.

Exempli causa: **Rp.:** *Decocti corticis Quercus 200 ml*
Plumbi acetatis 2,0
M.D.S. *Extern, pentru tratarea plăgilor.*

La prepararea remediului prescris în această reţetă are loc formarea unui precipitat, care se repartizează uniform la agitare. Forma medicamentoasă se livrează, deoarece acţiunea terapeutică se păstrează. Se dotează cu menţiunea: «A agita înainte de administrare».

La interacţiunea metalelor grele cu sărurile alcaloizilor şi compuşilor azotici poate avea loc formarea precipitatelor metalelor grele cu aceste substanţe medicamentoase.

Exempli causa: **Rp.:** *Novocaini 0,1*
Zinci sulfatis 0,05
Natrii tetraboratis 0,1
Aquae pro injectionibus 10 ml
M.D.S. *Extern, picături oftalmice. Cîte 2 picături în ochi.*

Zincul hidroxid se formează la un pH egal cu 8,3—11,0. În cazul cînd pH va depăşi valoarea 11,0, zincul hidroxid se va dizolva. Soluţia de natriu tetraborat 1% va condiţiona un pH egal cu

9,2; prin urmare, la prepararea acestei forme medicamentoase zincul hidroxid va precipita.

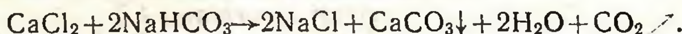
Precipitarea novocainei baze din soluţia de 1% va rezulta la pH egal cu 6,8, deci precipitatul va conţine două substanţe: novocaină şi zinc hidroxid.

Cu acordul medicului, prescripţia poate deveni raţională dacă natriul tetraborat va fi înlocuit cu acid boric. In componenţa formei medicamentoase poate fi adăugat glicerol, care formează cu acidul boric acid gliceroboric, ceea ce duce la micşorarea pH-ului soluţiei.

Precipitări ale compuşilor metalelor alcaline. In formele medicamentoase lichide, mai frecvent se întîlnesc săruri de calciu şi magneziu. Acestea pot reacţiona cu natriul hidrocarbonat şi alţi compuşi ai metalelor alcaline, concomitent — cu benzoaţii şi salicilaţii, cu sărurile alcaloizilor. Precipitări ale metalelor alcaline rezultă de asemenea în urma reacţiilor de schimb dintre aceste metale.

Exempli causa: Rp.: *Infusi herbae Thermopsidis 1,0 200 ml*
Liquoris Ammonii anisati 4 ml
Natrii hydrocarbonatis aa 4,0
Calcii chloridi 6,0
M.D.S. *Intern, cîte o lingură de 3 ori/zi.*

La prepararea formei medicamentoase prescrise în această reţetă se formează precipitat de calciu carbonat:



$$CaCl_2 + 2NaHCO_3 \rightarrow 2NaCl + CaCO_3\downarrow + 2H_2O + CO_2\nearrow.$$

In această prescripţie e posibilă formarea de calciu hidroxid ca rezultat al interacţiunii calciului clorid cu amoniul hidroxid din picăturile de amoniac şi anason, însă calciul hidroxid se obţine în cantităţi extrem de mici (circa 0,1 g), deci 200 ml de apă purificată sînt suficiente pentru dizolvarea acestuia (gradul de solubilitate — 1:606).

Precipitatul nu va conţine de asemenea alcaloizi din linte lanceolată, întrucît aceştia sînt uşor solubili în apă (1:30), şi fiind dispersat fin va suspenda uşor. Schimbările survenite în forma medicamentoasă influenţează slab efectul terapeutic şi, prin urmare, remediul poate fi livrat, fiind etichetat respectiv: «A agita înainte de administrare». In scopul obţinerii unui precipitat fin dispersat, este necesar de dizolvat separat natriul hidrocarbonat şi calciul clorid, apoi de amestecat soluţiile rezultate.

Exempli causa: Rp.: *Calcii chloridi 5,0*
Natrii bromidi 4,0
Magnesii sulfatis 6,0
Aquae purificatae 200 ml
M.D.S. *Intern, cîte o lingură de 3 ori/zi.*

Pe parcursul preparării acestei forme medicamentoase, calciul

clorid reacţionează cu magneziul sulfat — se formează calciu sulfat, greu solubil în apă, sub formă de precipitat microcristalic. Deoarece la păstrare precipitatul devine compact, prescripţia este iraţională şi forma medicamentoasă nu poate fi livrată. Pentru a înlătura acest inconvenient, pot fi preparate două mixturi a cîte 100 ml fiecare, una dintre care să conţină magneziu sulfat.

Precipitări ce rezultă la acţiunea acizilor. Acizii şi substanţele medicamentoase ce condiţionează mediu acid pot forma precipitat cu compuşii metalelor alcaline, sărurile alcaloizilor din grupul purinei, antibioticele, substanţele din rădăcini de lemn dulce.

Soluţiile vitaminelor condiţionează în majoritatea cazurilor mediu acid.

La acţiunea acizilor cu compuşii metalelor alcaline precipită de obicei acizi cu grad de solubilitate redus.

Exempli causa: **Rp.:** *Acidi hydrochlorici diluti 1 ml*
Sol. Natrii benzoatis 2% 100 ml
M.D.S. *Intern, cîte o lingură de 3 ori/zi.*

În urma interacţiunii componentelor formei medicamentoase prescrise în această reţetă, rezultă un precipitat alb cristalin al acidului benzoic, solubilitatea lui în apă constituind 1:400. Precipitatul irită mucomembrana tractului gastrointestinal, deci forma medicamentoasă este incompatibilă.

Exempli causa: **Rp.:** *Infusi herbae Thermopsidis 0,2 100 ml*
Natrii benzoatis 2,0
Acidi ascorbinici 1,5
Sirupi simplicis 10 ml
M.D.S. *Intern, cîte o linguriţă de 4 ori/zi.*

La prepararea remediului, în urma interacţiunii acidului ascorbic cu natriul benzoat, precipită acid benzoic. Forma medicamentoasă nu poate fi livrată din farmacie.

La acţiunea acizilor cu sărurile alcaloizilor din grupul purinei precipită alcaloizi baze şi acizi (benzoic şi salicilic).

Exempli causa: **Rp.:** *Sol. Glucosi ex 10,0 200 ml*
Natrii bromidi 4,0
Acidi ascorbinici 5,0
Coffeini natrii-benzoatis 2,0
M.D.S. *Intern, cîte o lingură de 3 ori/zi.*

Acidul ascorbic reacţionează cu cafeina natriu benzoat — rezultă natriu benzoat, cafeină şi acid benzoic. Întrucît solubilitatea cafeinei în apă constituie 1:80, în 200 ml apă se dizolvă 2,5 g, iar în urma reacţiei se obţin, conform prescripţiei, circa 0,8 g de substanţă, care are formă de soluţie.

Solubilitatea acidului benzoic în apă este de 1:400, deci cantitatea maximă a acestuia nu trebuie să depăşească 0,5 g, ceea ce corespunde cu 0,59 g natriu benzoat:

(122,1) $C_7H_6O_2$ $C_7H_7NaO_2$ (144,1)
Acid benzoic Natriu benzoat

122,1 g — — — — — — — — — — — — — 144,1 g
0,5 g — — — — — — — — — — — — — x g.

$$x=\frac{0,5\cdot 144,1}{122,1}=0,59 \text{ g natriu benzoat.}$$

Cafeina natriu benzoat conţine 60% natriu benzoat, deci 0,59 g natriu benzoat se vor conţine în 10,0 g cafeină natriu benzoat. La concentraţii mai mici, precipitatul nu rezultă. Cafeina precipită sub influenţa acizilor în cazul cînd concentraţia acestora în forma medicamentoasă depăşeşte 3%; evident, astfel de cantităţi se prescriu rar. Acidul benzoic sub formă de precipitat se obţine în cantităţi neînsemnate. Forma medicamentoasă nu se livrează.

Exempli causa: Rp.: *Benzylpenicillini-kalii 100 000 UA*
Sol. Acidi ascorbinici 5% 5 ml
M.D.S. *Extern, picături oftalmice.*
Cite 8 picături în ochi.

La interacţiunea dintre acid şi antibiotic, din sarea de kaliu a benzilpenicilinei este inactivat acidul penicilinic, în urma cărui fapt are loc şi inactivarea antibioticului. Forma medicamentoasă nu poate, deci, fi livrată.

Exempli causa: Rp.: *Zinci oxydi 10,0*
Acidi salicylici 4,0
Glyceroli 6,0
Aquae purificatae 40 ml
M.D.S. *Extern, pastă dermatologică.*

La amestecarea directă a acidului salicilic cu zincul oxid se formează o masă care solidifică. Medicamentul nu se livrează. Incompatibilitatea însă poate fi evitată folosind următorul mod de preparare: se triturează la mojar 10,0 g zinc oxid cu 5 ml apă purificată; aparte se triturează 4,0 g acid salicilic cu 2,0 g glicerol, apoi conţinutul ambelor mojare se amestecă, adăugînd 4,0 g glicerol şi, în cîteva porţiuni 35 ml apă. Totul se amestecă minuţios; se obţine o masă moale, care se amestecă uşor şi nu se solidifică timp de 2 luni.

Precipitate se obţin şi în cazul prescrierii acizilor cu sărurile de natriu ale meticilinei, oxacilinei, unor antibiotice din grupul tetraciclinei, levomicetinei succinat, olemorfociclinei, sărurilor de natriu ale nistatinei şi levorinei.

Modificarea culorii substanţei medicamentoase

Culoarea substanţelor medicamentoase poate modifica în diferite forme medicamentoase, schimbarea survenind în urma reacţiilor de oxidoreducere.

Exempli causa: Rp.: *Rezorcini*
Acidi salicylici aa 1,0
Bismuthi subnitratis 4,0
Talci
Mentholi aa 0,5
Spiritus aethylici 70% ad 100 ml
M.D.S. *Extern, la tratarea maladiilor în dermatologie.*

Precipitatul obţinut capătă treptat o culoare brună, care trece ulterior în violet. In prezenţa bismutului subnitrat şi talcului, oxigenul din atmosferă oxidează rezorcina şi acidul salicilic: precipitatul capătă culoare brună. Forma medicamentoasă nu se livrează.

Exempli causa: Rp.: *Iodi 0,05*
Kalii iodidi 0,1
Zinci oxydi 0,5
Ichthyoli 0,1
Olei Cacao q. s.
M.f. suppositorium
D.t.d. N 12
S. *Extern, cîte un supozitor de 3 ori/zi în rect.*

La prepararea acestei forme medicamentoase, reacţia de oxidoreducere rezultă interacţiunea dintre iod şi ihtiol. Pentru a evita procesul de oxidoreducere, se propune următorul procedeu de preparare: kaliul iodid şi iodul se dizolvă în cîteva picături de apă purificată, se adaugă apoi o parte din untul de cacao, totul se triturează cu zinc oxid. In alt mojar, cantitatea rămasă de unt de cacao se amestecă minuţios cu ihtiolul, apoi ambele mase se amestecă. Termenul de valabilitate a supozitoarelor finite constituie 2 zile.

Modificarea mirosului şi degajarea gazelor

La prepararea formelor medicamentoase se constată degajarea gazelor în cazul prescrierii componentelor cu caracter acid (natriu nitrit, sărurile amoniului, carbonaţii şi hidrocarbonaţii), cît şi în urma asocierii substanţelor cu caracter bazic (fenoli, hidrogen peroxidat etc.). Mai frecvent, se întîlnesc prescripţii cu degajarea gazelor atunci cînd forma medicamentoasă conţine natriu nitrit.

Schimbarea mirosului survine în cazul distrucţiei cloralhidratului, hexametilentetraminei etc.

Exempli causa: Rp.: *Acidi nicotinici 1,0*
Natrii nitritis 0,6
Aquae purificatae 200 ml
M.D.S. *Intern, cîte o lingură de 3 ori/zi.*

Acidul nicotinic substituie în această prescripţie oxizii azotului din natriul nitrit, ea devenind raţională numai în cazul neutralizării acidului nicotinic, cum se procedează la prepararea soluţiilor sterile; la 1,0 g acid nicotinic se iau 0,7 g natriu hidrocarbonat.

Modificări invizibile

Schimbările ce decurg fără modificări vizibile au loc de obicei în formele medicamentoase cu conținut de antibiotice, heterozide cardiotonice, enzime, vitamine, săruri ale alcaloizilor etc. Modificările pot surveni în tractul gastrointestinal, după administrarea medicamentelor.

Heterozidele cardiotonice hidrolizează foarte frecvent cu vitaminele, care condiționează mediu acid.

E x e m p l i c a u s a: **Rp.:** *Infuzi herbae Adonidis vernalis 6,0 180 ml*
Natrii bromidi 6,0
Tincturae Valerianae
Tincturae Convallariae aa 5 ml
Acidi ascorbinici 2,0
M.D.S. *Intern, cîte o lingură de 3 ori/zi.*

Sub acțiunea acidului ascorbic, heterozidele cardiotonice hidrolizează (se află în partea aeriană de ruscuță-de-primăvară și tinctura de lăcrimioară). Substanțele care condiționează mediul alcalin hidrolizează heterozidele cardiotonice într-o măsură mai mică. Peste cîteva ore după preparare, activitatea heterozidelor cardiotonice scade cu 30—40%, iar după 24 ore — aproximativ cu 60 % și continuă să se micșoreze.

METODE DE EVITARE A INCOMPATIBILITĂȚILOR FARMACEUTICE

Evitarea incompatibilităților farmaceutice constituie una dintre multele părți componente ale problemei integrale referitoare la stabilizarea preparatelor medicamentoase. Chestiunea poate fi soluționată prin aplicarea procedeelor optime de preparare a sortimentului necesar de substanțe auxiliare în conformitate cu factorii biofarmaceutici.

Incompatibilitățile farmaceutice pot fi evitate prin:

folosirea metodelor tehnologice fără modificări ale componenței prescripției;

introducerea substanțelor auxiliare în componența formei medicamentoase sau modificarea componenței acesteia;

schimbarea unor componente ale formei medicamentoase;

înlocuirea unei forme medicamentoase prin alta;

prescrierea și livrarea unui component al formei medicamentoase aparte.

Căile de evitare a incompatibilităților farmaceutice se selectează dependent de originea fizică sau chimică a acestora, de tipul formei medicamentoase, sortimentul substanțelor auxiliare și alți factori. Una dintre condițiile de bază în vederea realizării acestui scop este eficiența terapeutică a formei medicamentoase respective, ceea ce necesită un înalt grad de pregătire profesională a farmacistului.

CAPITOLUL 12. FORME MEDICAMENTOASE HOMEOPATICE

Conform clasificării formelor medicamentoase după concepţia terapeutică, distingem forme medicamentoase alopatice şi homeopatice.

Alopatia, care stă la baza terapeuticii moderne, a fost fundamentată încă de Galenus, forme medicamentoase alopatice fiind majoritatea substanţelor medicamentoase folosite actualmente în terapeutică. Concepţia dată se bazează pe cunoaşterea proprietăţilor substanţelor medicamentoase, a modului lor de acţiune, actualmente pînă la nivel celular sau subcelular, avind la bază experimentul.

Metodele homeopatice se bazează pe principiul similitudinii, enunţat de Hipocrate: *Similia similibus curantur* (cuvîntul *homeopatia* provine de la noţiunile de origine greacă *homoios* — asemănător, acelaşi şi *pathos* — suferinţă, maladie). Conform adepţilor acestei concepţii, două maladii nu pot coexista în acelaşi organism, deci dacă se administrează un medicament care produce simptome asemănătoare cu cele produse de o maladie, se realizează o maladie artificială, care înlătură maladia reală de care suferă organismul. Urmînd această linie, rezultă, de exemplu, că în maladia hipertonică, alopatia recomandă medicamente hipotensive în doze clinic stabilite, pe cînd homeopatia dimpotrivă recomandă medicamente hipertensive, dar în doze infinitezimale.

Conform principiului similitudinii, o maladie va fi tratată de acele medicamente care dau reacţii fiziologice similare cu cele ale maladiei respective, dacă medicamentul ar fi fost administrat unui pacient sănătos. Cu alte cuvinte, în tratarea unei stări febrile se va administra un medicament capabil să provoace o stare febrilă la un om sănătos, însă în doze extrem de mici.

Fondatorul homeopatiei, farmacistul german Samuel Hahnemann, a stabilit un şir de principii: principiul similitudinii, principiul dozelor infinitezimale sau legea dinamizării, conform căreia efectul terapeutic sporeşte concomitent cu micşorarea dozelor extrem de mici pe oameni sănătoşi.

PREPARAREA FORMELOR MEDICAMENTOASE HOMEOPATICE

Formele medicamentoase homeopatice se prepară conform indicaţiilor Farmacopeii homeopatice, elaborată în 1872 de către medicul W. Schwabbe. În calitate de substanţe medicamentoase se folosesc substanţe de origine vegetală, animală şi minerală, medicamentele homeopatice fiind preparate prin diluarea sau triturarea formelor de bază (formelor medicamentoase iniţiale) folosind apă purificată, etanol sau zahăr lactic. Diluarea şi triturarea se efectuează după două scări: decizimală şi centizimală.

Diluţiile decizimale se însemnă prin literele *D* ori *X*, cele centizimale — prin *C* sau cifra fără semnul *C* (*XX 1, XX 2, XX 3* etc.). Prima diluţie de acest gen trebuie să conţină 1/10 din substanţa medicamentoasă de bază, iar cea următoare se prepară folosind 1 parte din diluţia precedentă şi 9 părţi de substanţă auxiliară (etanol, zahăr, apă purificată) — potenţia a doua (D_2 ori X 2).

Scara decizimală

Prima diluție: D_1 *(X 1)* 1:10, diluția a doua: D_2 *(X 2)* 1:100; D_3 *(X 3)* 1:1000; D_4 *(X 4)* 1:10 000; D_5 *(X 5)* 1:100 000; D_6 *(X 6)* 1:1 000 000 etc.

Prima diluție centizimală trebuie să conțină 1/100 substanță medicamentoasă de bază. Diluția următoare se prepară dintr-o parte diluție precedentă și 99 părți de substanță auxiliară. Componentele se iau la masă.

Scara centizimală

Prima diluție: C_1 *(XX 1)* sau 1:100; C_2 *(XX 2)* 1:10 000; C_3 *(XX 3)* 1:1 000 000; C_4 *(XX 4)*; 1:100 000 000 etc.

Prepararea formelor medicamentoase homeopatice de bază

Formele medicamentoase de origine vegetală sau animală se prepară din esențe și tincturi de plante vegetale proaspăt colectate (digitală, urzică, laur, mătrăgună): din plante se stoarce sucul, considerat drept unitate în procesul preparării ulterioare a formelor medicamentoase. Esența prezintă un amestec din părți egale de suc proaspăt și alcool etilic 90%. Conținutul substanțelor medicamentoase în ea constituie 50% (1/2). Tinctura rezultată prezintă un amestec din 2 părți esență și 8 părți alcool etilic 45% și corespunde primei diluții decizimale.

Tincturile homeopatice pot fi preparate și din produs vegetal uscat, prin percolare în raportul 1:10 (din 1 parte produs vegetal se obțin 10 părți tinctură).

Tincturile din țesuturi proaspete ale animalelor se prepară astfel: la o parte din țesut proaspăt, prealabil triturat, se aduc la mojar 10 părți etanol; se macerează timp de 8 zile mestecînd periodic. Extracția se separă, se decantează, apoi se filtrează.

Din substanțe minerale și compuși chimici se prepară soluții apoase și alcoolice (se folosește alcool cu concentrația 45, 60 și 80%), precum și triturații. O parte din substanța medicamentoasă se amestecă cu 9 părți de apă purificată sau etanol, dependent de solubilitatea substanței medicamentoase (corespunde diluției decizimale D_1). Conținutul substanței medicamentoase este de 1:10 și, respectiv, 1 parte din substanța medicamentoasă amestecată cu 99 părți de apă sau etanol corespunde scării centizimale C_1. Conținutul substanței medicamentoase este de 1:100.

Triturațiile se prepară analog pulberilor titrate cu conținut de substanțe toxice și puternic active, folosind zahărul lactic. Triturația 1:10 (1+9) corespunde scării decizimale (D_1), iar 1:100 — scării centizimale (C_1).

Triturațiile substanțelor medicamentoase lichide se efectuează astfel: 2 picături de soluție apoasă sau 4 picături de soluție alcoolică se triturează cu 9,9 g zahăr lactic. Amestecul corespunde diluției centizimale C_1 și diluției decizimale D_2.

Trituraţiile din esenţe şi tincturi se obţin prin adăugarea la 2 părţi de esenţă a 98 părţi de zahăr lactic — diluţie centizimală C_1 *(XX 1)*. Cînd la 1 parte de tinctură se adaugă 99 părţi de zahăr lactic, rezultă diluţie decizimală D_2 *(X 2)*.

Prepararea diluţiilor

Diluţiile de pînă la C_3 *(XX 3)* se consideră mici (potenţii mici), de la C_3 pînă la C_{30} *(XX 30)* — mijlocii (potenţii mijlocii), iar cele ulterioare — mari sau extrem de mari. Substanţele lichide se diluează în flacoane de sticlă avînd volumul cu 1/2—1/3 mai mare decît cel al lichidului de diluat. Denumirea substanţei medicamentoase şi gradul diluţiei se indică pe etichetă şi pe dop (*D* sau *C*, respectiv).

Formele medicamentoase homeopatice se utilizează atît pentru uz intern, cît şi pentru uz extern, sortimentul lor fiind variat. Pentru uz intern se administrează: pulberi *(Triturationes)*, pilule cu zahăr-granule *(Pilulae)*, picături *(Guttae)*, soluţii *(Solutiones)*, comprimate *(Tabulettae)*. Pentru uz extern se utilizează: uleiuri *(Olea)*, unguente *(Unguenta)* şi soluţii alcoolice *(Solutiones spirituosae* sau *Dilutiones)*.

Reţetele homeopatice se deosebesc de cele alopatice atît prin conţinut, cît şi prin modul de prescriere. De regulă, reţeta homeopatică conţine următoarele informaţii: data, numele şi prenumele bolnavului, apoi, în transcripţie latină, denumirea substanţei medicamentoase fără adresarea medicului către farmacist «Recipe», în locul căreia, înainte de fiecare denumire, este indicat numărul de rînd. Mai frecvent, sînt indicate cîteva medicamente, care se administrează consecutiv pe parcursul zilei. La necesitate, se indică gradul de diluţie, formele medicamentoase constituind, de regulă, un singur ingredient. Mai jos se indică forma medicamentoasă *(Trit.* — trituraţie, *Pil.* — pilule etc.), iar la sfîrşitul reţetei — modul de administrare a medicamentului, după ce urmează semnătura medicului.

La prescriere esenţele şi tincturile care nu se diluează se însemnă în reţetă prin semnul Ø, iar substanţele medicamentoase de bază prin O. Denumirea medicamentelor livrate bolnavului se scrie în latină ori în limba de stat a ţării (pe flacoane, cutii, săculeţe etc.), indicînd pe etichetă modul şi ordinea de administrare a medicamentelor. Pentru receptura homeopatică este caracteristic faptul că nu este indicată cantitatea medicamentului prescris (ea trebuie să fie egală cu 10,0 g).

Exempli causa:

Data

Numele şi prenumele bolnavului

1. *Mercurius dulcis X 3 trit.*
   Dimineaţa şi seara pe vîrful cuţitului.
2. *Nux vomica 3 pil.*
3. *Lachesis 6 pil.*

Consecutiv peste 2 ore cîte 8 pilule.
Medicul *(semnătura)*

Exempli causa:
Data
Numele și prenumele bolnavului
Calendula Ø
Pentru uz extern
Cîte 20 picături la jumătate de sticlă de 500 ml cu apă purificată fiartă, pentru spălarea plăgii.
Medicul *(semnătura)*

Exempli causa:
Data
Numele și prenumele bolnavului
Apis D_6 dil.
Cîte 8 picături de 3—4 ori în zi.
Medicul *(semnătura)*

Prepararea formelor medicamentoase homeopatice solide

Frecvent, în homeopatie se folosesc **pulberi, granule** și compri-mate administrate intern. Spre deosebire de medicamentele alopatice, acestea nu se înghit, ci se sug în cavitatea bucală.

Pulberile homeopatice *(Triturationes)* prezintă diferite diluții de substanțe solide și se numesc triturații. La dozarea lor se folosesc plachete speciale din sticlă, masă plastică sau celuloid, sau vîrful peniței, cuțitului. Doza pentru o singură administrare constituie aproximativ 0,2 g; pulberile se sug în cavitatea bucală și nu se administrează cu apă.

Exempli causa:
Calcaria iodata 3 Trit.
Pe vîrful peniței, de 3—4 ori/zi.

Procesul de triturare în cazul formelor medicamentoase homeopatice solide este strict reglementat. Cantitatea de zahăr lactic luat în lucru se divizează în trei părți: o parte se trece în mojar și se triturează minuțios de cîteva ori pînă se astupă porii mojarului, apoi se aduce calcarul iodat, totul se triturează minuțios, apoi timp de 4 min se amestecă cu o linguriță de porțelan. Se adaugă a doua parte de zahăr și iarăși se triturează minuțios timp de 6 min, se amestecă 4 min, apoi se trece la mojar a treia porțiune de zahăr lactic și se triturează timp de 40 min. După triturare rezultă prima diluție decizimală (D_1 ori $X\ 1$).

Pentru a obține prima potenție centizimală, o parte din triturația decizimală se amestecă cu 99 părți de zahăr lactic. Următoarele diluții, C_2 și C_3, se obțin analog primei metode. Deoarece cantitatea triturației nu este indicată în prescripție, se vor lua 10,0 g.

Exempli causa:
Aurum muriaticum C_6
Cîte 8 pilule de 3—4 ori/zi.

Deoarece în rețetă nu este indicat numărul pilulelor, se vor lua 10,0 g. Se prepară triturația aurului muriatic prin același procedeu tehnologic ca și în cazul pulberilor, apoi din ea se va pregăti diluția centizimală de gradul 6 (C_6).

Prepararea formelor medicamentoase homeopatice lichide

Privind prepararea soluțiilor *(Solutiones* sau *Dilutiones),* vom menționa că în homeopatie mixturile se folosesc rar, mai frecvent — în pediatrie. Pentru prepararea soluției apoase cu concentrație decizimală și centizimală se iau 10 picături de diluție respectivă la 30,0 g apă purificată și se administrează cîte o linguriță de 2—3 ori pe zi.

Soluțiile homeopatice pentru uz extern se prepară din esențe și tincturi: 20 picături se dizolvă în 250 ml de apă fiartă sau purificată.

Exempli causa:
Arnica Ø
Cîte 20 picături la 250 ml apă, pentru cataplasmă.
Se livrează 10,0 g esență de arnică.

Picăturile *(Guttae)* se folosesc în homeopatie destul de frecvent, fiind livrate în cantitate de 10,0 g.

Exempli causa:
Camphora Rubini
Cîte 3—5 picături de zahăr de 3—5 ori/zi.

Se prepară 10,0 g de soluție obținută ca rezultat al amestecării unor cantități egale de camfor și etanol 96%. Prescripția poartă numele autorului — profesorului italian Rubine.

Uleiurile homeopatice *(Olea)* prezintă forme medicamentoase pentru uz extern, sub formă de soluție 10% de substanță medicamentoasă (esențe, tincturi) în ulei de amigdale, măsline sau floarea-soarelui.

Exempli causa:
Oleum Cantharis 50,0
Se aplică pe pielea afectată de exemă veziculară.

Unguentele homeopatice *(Unguenta),* forme medicamentoase moi, se deosebesc de cele obișnuite prin faptul că se prepară prin amestecarea substanțelor medicamentoase cu vaselină, lanolină sau grăsime de porc în raportul 1:10.

Exempli causa:
Unguentum Calendula
Se aplică pe piele, la arsuri.
In cazul dat, 1,0 g esență de calendulă se amestecă cu excipient.

Farmaciile homeopatice livrează fără rețetă diferite medicamente compuse: antigripin, anticlimacterin, antinervin, picături antiasmatice, unguentul Fleming etc.

CAPITOLUL 13. FORME MEDICAMENTOASE VETERINARE

Particularitățile anatomo-fiziologice ale organismului animal, care au determinat ulterior apariția științei veterinare, oferă actualmente posibilitatea de dezvoltare a unei ramuri specifice a științei farmaceutice — farmacia veterinară. Formele medicamentoase destinate pentru tratarea animalelor se numesc, respectiv, veterinare.

Dintre sarcinile principale ale veterinăriei vom accentua prevenirea maladiilor la animale și acordarea asistenței medicale oportune animalelor bolnave. Acordarea ajutorului medical animalelor se practică prin intermediul instituțiilor veterinare (spitale, policlinici și sectoare veterinare, instituții specializate).

In scopul asigurării calitative cu preparate medicamentoase, există farmacii veterinare, deseori însă aceste medicamente se prepară și în farmaciile sistemului Ministerului Sănătății, ceea ce impune cunoașterea de către farmaciștii rețelei farmaceutice generale a metodelor de preparare a formelor medicamentoase respective.

Recepționarea rețelelor, prepararea și livrarea formelor medicamentoase veterinare se efectuează conform indicațiilor Farmacopeii de Stat, obligatorii și pentru toate instituțiile veterinare.

Rețetele pentru formele medicamentoase veterinare se prescriu de către medici și felceri veterinari, conform regulilor generale de prescriere a rețetelor. In ele se indică numaidecît următoarele date: specia, prenumele animalului (pentru animalele mici — numărul, pentru animalele tinere — vîrsta), denumirea unității agricole sau numele proprietarului.

Deși în veterinărie se utilizează aceleași substanțe medicamentoase ca și în practica medicală, receptura veterinară are și anumite particularități. Volumul și masa medicamentelor se prescriu aici depedent de specia, masa și vîrsta animalului, particularitățile fiziologice etc. De exemplu, bolurile pentru cai au masa de 30,0—50,0 g, globulele pentru vaci — 20,0—30,0 g; mixturile se administrează în litri, iar granulele pentru păsări au pînă la 0,05 g etc.

Dozele substanțelor medicamentoase folosite în veterinărie diferă de cele folosite în practica medicală umană. La calcularea dozelor maxime unice de substanțe toxice și puternic active prevăzute de Farmacopeea de Stat, obișnuit se ține cont de doza pentru cal, considerată drept unitate. Astfel, dozele pentru alte specii de animale vor alcătui: cal (500 kg) 1; vacă (400 kg) 1; oaie (50 kg) 1/5—1/6; porc (50 kg) 1/8; cîine (12 kg) 1/10—1/16; păsări (2—3 kg) 1/20—1/40.

Dozarea substanțelor medicamentoase conform acestei scheme este convențională, deoarece se mai ține cont și de sensibilitatea diferitelor specii de animale. De exemplu, pisicile sînt foarte sensibile la heterozidele cardiotonice, tinctura de valeriană, fenilsalicilat, fenol și puțin sensibile la apomorfină. Păsările sînt puțin sensibile la stricnină, bovinele — foarte sensibile la mercur monoclorid.

In Farmacopeea de Stat este anexată tabela dozelor unice de substanțe toxice și puternic active folosite mai frecvent în veteri-

nărie pentru animalele domestice mature. Tabelul prevede două doze pentru fiecare animal: prima, mai des folosită, şi a doua, maximă, dozele fiind calculate pentru femele (pentru masculi ele sînt cu 10—25% mai mari). Dependent de căile de administrare a substanţelor medicamentoase, dozele unice pentru animale sînt stabilite aproximativ în următoarele proporţii: oral 1; intravenos 1/4; rectal 1/2—2; intravenos 1/2—1/3; subcutan 1/3—1/2.

La tratarea maladiilor veterinare se folosesc substanţe medicamentoase specifice *(ad usum veterinarum)*: arecolină bromhidrat, naganin, emplastru de cantaride simplu, colodiu vezicant, tinctură de veratru alb, rizomi de veratru, antifibrină, arenal, ataxil, un şir de vaccine şi seruri, biovetină, tricilină etc. Sînt utilizate pe larg corectori de gust: de exemplu, în medicamentele pentru cai şi oi se adaugă săruri (natriu clorid), în cele pentru capre şi bovine — substanţe amare, pentru porci şi cîini — substanţe dulci.

În scopul corectării mirosului substanţelor medicamentoase se adaugă uleiuri eterice, precum şi plante medicinale care conţin uleiuri eterice.

Formele medicamentoase pentru uz intern se administrează de obicei amestecate cu hrana preferată de animal (ovăz, băutură, carne tocată).

În componenţa remediilor pentru uz extern se includ substanţe cu gust şi miros dezagreabil, pentru ca animalele să nu le lingă.

Prepararea formelor medicamentoase veterinare

Tehnologia formelor medicamentoase veterinare nu se deosebeşte esenţial de tehnologia formelor medicamentoase folosite în practica medicală umană (pulberi, mixturi, unguente, pilule, supozitoare, soluţii injectabile etc.). Calitatea formelor medicamentoase veterinare trebuie să corespundă aceloraşi cerinţe.

Dintre formele medicamentoase administrate numai în veterinărie vom numi bolurile, granulele şi electurile (terciurile dense).

Bolurile *(Boli)* se prepară utilizînd aceleaşi procedee tehnologice aplicate la obţinerea pilulelor dintr-o masă ceva mai moale. În componenţa lor nu se prescriu substanţe medicamentoase cu acţiune toxică, masa fiind limitată între 0,5 şi 50,0 g.

Forma bolurilor variază dependent de mărimea lor şi poate fi alungită, ovală. La prepararea masei pentru boluri se întrebuinţează făină de secară, argilă albă, melasă, sirop de zahăr etc. Substanţele medicamentoase se triturează şi se amestecă pînă la obţinerea unei mase omogene.

La amestecul substanţelor medicamentoase pentru boluri se adaugă substanţe auxiliare pulverulente, în proporţii analoage cu prepararea pilulelor, apoi, în cîteva reprize,— apă sau alte substanţe auxiliare lichide, pînă la obţinerea unei mase plastice. Ultima se cîntăreşte, se divizează în părţi egale reieşind din numărul bolurilor, apoi se modelează fiecare bol aparte. Bolurile obţinute se presară cu pulbere indiferentă.

Luînd în considerație faptul că în procesul conservării bolurile se întăresc, iar masa pentru boluri se supune proceselor de fermentare, ele se prescriu pe 1—2 zile. In majoritatea cazurilor, bolurile se administrează cailor, mai rar cîinilor, pisicilor și altor animale. Se livrează aceste forme medicamentoase în cutii de carton, cele cu conținut de substanțe higroscopice — în flacoane de sticlă sau porțelan.

Exempli causa: **Rp.:** *Pulveris folii Digitalis 4,0*
Kalii nitratis 6,0
Natrii chloridi 4,0
Fructus Juniperi pulverati 10,0
Farinae Secalinae
Pulv. rad. Glycyrrhizae $\overline{aa}$ *12,0*
Glyceroli q. s.
U. f. boli N 4
D.S. *Intern, pentru cal, cîte 1 bol de 2 ori/zi.*

Granulele veterinare *(Granulae)* prezintă remedii de formă sferică, care cîntăresc aproximativ 0,05 g și sînt destinate administrării interne. Se prepară aceste forme prin aceleași etape tehnologice, utilizate la prepararea pilulelor.

Masa pentru prepararea granulelor se pregătește uneori adăugînd la substanțele medicamentoase prescrise un amestec din 4 părți lactoză și o parte gumă arabică, apoi un amestec de sirop de zahăr cu glicerol (9+1), pînă la obținerea unei mase plastice. Granulele finite se conspergă cu pulberi inerte și se administrează, de regulă, păsărilor.

Exempli causa: **Rp.:** *Extracti Strychni 0,5*
Sacchari 4,0
Farinae Triticae q.s.
U. f. granulae N 100
D.S. *Intern, pentru porumbel.*

Electurile *(Electuaria)*, forme medicamentoase nedozate de consistență păstoasă, sînt destinate pentru uz intern și constituie amestecuri de substanțe medicamentoase și auxiliare. Deosebim electuri dense *(Electuaria spissa)*, care se aseamănă după consistență cu masa pentru boluri și electuri moi, precum și electuri semilichide *(Electuaria tenuia* sau *mollia)*, care se scurg de pe lingură ca mierea proaspătă.

La prepararea electurilor se utilizează diverse substanțe auxiliare: pulbere de lemn dulce *(Pulvis rad. Glycyrrhizae)*, făină de in *(Farina lini)*, făină de secară, sirop de zahăr, miere, uleiuri vegetale etc. care se iau aproximativ în următoarele proporții:

la prepararea electurilor din pulberi vegetale: 1/5—1/2 substanțe mucilaginoase, 1/2—3/4 sirop sau miere, 1 parte ulei;

la prepararea electurilor din compuși anorganici: 1/2—1/3 substanțe mucilaginoase, 1/2—3/4 extracte vegetale, 1 parte sirop sau miere;

la prepararea electurilor din balsamuri şi uleiuri grase: pulberi vegetale în aceleaşi cantităţi ca la compuşii anorganici.

Electurile se prepară ca şi masa pentru boluri: pulberile vegetale se amestecă minuţios, se adaugă la ele în cîteva reprize substanţele lichide sau semilichide, amestecînd incontinuu pînă la obţinerea unei mase omogene.

Extractele dense se amestecă prealabil cu substanţele medicamentoase lichide, iar masa obţinută se adaugă la pulberi. Sărurile, sub formă de pulberi sau dizolvate, se amestecă cu pulberile vegetale.

La prepararea electurilor din substanţe medicamentoase hidrosolubile, apa se adaugă în cantităţi strict necesare, deoarece surplusul acesteia necesită folosirea unei cantităţi mai mari de substanţe liante, ceea ce duce la mărirea cantităţii totale de electură. Consistenţa ultimei trebuie să fie indicată în reţetă (dacă ea nu este notată, se prepară electură densă).

Pentru conservare, electurile se încălzesc la baie de apă timp de 1 oră, iar pentru a preveni uscarea, se adaugă în porţiuni neînsemnate glicerol.

Electurile se supun uşor proceselor de fermentare, de aceea se prepară *ex tempore* şi se păstrează la loc răcoros.

E x e m p l i c a u s a: **Rp.:** *Extracţi Filicis maris 5,0*
Pulveris Filicis maris
Farinae Secalinae aa 25,0
Glucosi spissi q.s.
U.f. electurium 100,0
D.S. *Intern, porcului, pentru o repriză.*

Pentru a prepara acest remediu, pulberea de ferigă-de-pădure se amestecă cu făină de secară şi, în cîteva reprize, se adaugă cîte puţin amestec din 5,0 g extract de ferigă şi 45,0 g melasă. Totul se amestecă pînă la obţinerea unei mase omogene.

E x e m p l i c a u s a **Rp.:** *Fructus Juniperi pulverati 30,0*
Salis carolini 75,0
Farinae Secalinae et aquae purificatae q.s.
U.f. electurium
D.S. *Intern, cîte o lingură de 3 ori/zi.*

Se administrează electurile mai ales porcilor, mai rar cailor şi altor animale. Se livrează în flacoane de sticlă.

Pulberile veterinare *(Pulveres)* sînt accesibile pentru administrare tuturor speciilor de animale, cu condiţia că vor fi amestecate cu hrană sau băutură.

La administrare se folosesc pe larg substanţele corectoare de gust. La pulberile pentru uz extern, de exemplu, se adaugă substanţe cu miros şi gust dezagreabil sau coloranţi, pentru a obţine o culoare similară cu cea a pielii animalului.

În farmacia veterinară se întîlnesc practic toate tipurile de pulberi dozate şi nedozate. Particularitatea constă în faptul că ele se prescriu în cantităţi însemnate.

Exempli causa: **Rp.:** *Opii pulverati 0,1*
Bismuthi subnitratis 0,2
Sacchari 0,5
M.f. pulv.
D.t.d. N 10
S. *Pentru cîini, cîte 1 pulbere/zi.*

Rp.: *Kalii nitratis 25,0*
Fructus Juniperi pulverati 50,0
Natrii chloridi 250,0
M.f. pulv.
D.S. *Pentru cal, cîte o lingură/zi în hrană.*

Formele medicamentoase veterinare lichide se prepară conform regulilor respectate în farmaciile Ministerului Sănătăţii. Particularităţile constau în faptul că la prepararea lor drept mediu de dispersie poate fi folosită apa potabilă din apeduct sau fîntînă (excepţie — cazurile cînd substanţele medicamentoase prescrise sînt incompatibile cu sărurile ce se află în apa potabilă).

Exempli causa: **Rp.:** *Stibii tartrici 10,0*
Aquae purificatae 200 ml
M.D.S. *Intern. Pentru cal, dimineaţa, cu apă.*

Rp.: *Chlorali hydrati 120,0*
Gummi arabici 60,0
Aquae purificatae 2500 ml
M.D.S. *Extern, clismă calmantă pentru cal.*

Rp.: *Extr. Secalis cornuti fluidis 6,0*
Aquae Coriandri ad 180 ml
M.D.S. *Intern. Pentru cîine, cîte 1 lingură (în hemoragii).*

În veterinărie, spre deosebire de medicina umană, sub formă de suspensii pot fi prescrise substanţe medicamentoase cu acţiune puternic activă.

Exempli causa: **Rp.:** *Codeini 2,0*
Pulveris rad. Ipecacuanhae 5,0
Aquae purificatae 200 ml
M.D.S. *Intern. Pentru mînzi, cîte 1 lingură peste fiecare 2 ore. A se agita înainte de administrare.*

Infuziile şi decocturile veterinare se prepară de asemenea în conformitate cu cerinţele prevăzute de monografia farmacopeică. Cînd acestea se prescriu în cantităţi mari, farmacia livrează produsele vegetale medicinale şi substanţele prescrise, extracţiile apoase fiind preparate în condiţii casnice: în vas emailat se aduce cantitatea necesară de produs vegetal, peste care se toarnă apă potabilă fierbin-

te; vasul se acoperă cu capac și se lasă pînă la răcire (periodic se amestecă). Soluția extractivă rezultată se strecoară printr-un strat dublu de tifon și se administrează conform prescripției.

Exempli causa: Rp.: *Foliorum Menthae piperitae*
Florum Chamomillae aa 25,0
Infunde cum aquae purificatae q.s. ad colaturum 500 ml
Adde tincturae Opii simplicis 20 ml
D.S. *Intern. vițelului în 2 reprize.*

Formele medicamentoase sterile și preparate aseptic se deosebesc prin receptură, formă variată și unele particularități. Concomitent cu substanțele medicamentoase utilizate în practica medicală umană (glucoză, hexametilentitramină, vitamine, antibiotice, preparate neogalenice, hormoni etc.), în veterinărie se întîlnesc și astfel de prescripții:

Rp.: *Ol. Terebenthinae rectificati sterilisati 2,0*
M.D.S. *Pentru o singură injecție intravenoasă la cal, în pneumonie.*

Rp.: *Camphorae*
Aetheris pro narcosi
Olei Persicorum aa 30,0
M. Sterilisetur!
D.S. *Injecție subcutană pentru cal, cîte 10 ml de 2 ori/zi, în miocardite.*

Rp.: *Veratrini 0,05*
Spiritus aethylici 70% 5 ml
M. Sterilisetur!
D.S. *Injecție subcutană pentru o dată la cal.*

Rp.: *Arecolini hydrobromidi 0,03*
Aquae pro injectionibus 10 ml
M. Sterilisetur!
D.S. *Pentru o singură injecție subcutană la cal, în meningoencefalită.*

Actualmente, în veterinărie se folosesc substanțe auxiliare care sporesc absorbția substanțelor active în locul administrării: dimetilsulfoxid (DMSO) și dimetilformamidă (DMFA). Au fost propuși noi excipienți pentru prepararea supozitoarelor și unguentelor — ulei hidrogenat de bumbac (UHB), ulei hidrogenat de floarea-soarelui (UHFS), soluții de metilceluloză. Excipienții enumerați, asociați cu substanțe tensioactive în diferite proporții sporesc biodisponibilitatea substanțelor medicamentoase.

Utilizarea excipienților avînd în componență ulei hidrogenat de bumbac și emulgator T-2 (UHB-7T, VHB-5T) la prepararea supozitoarelor, a excipientului-aliaj UHFS, cu ulei de floarea-soarelui în diferite proporții (UHFS:UFS=2:1 3T, UHFS:UFS=3:1 3T), precum și a hidrogelului 5% de metilceluloză la prepararea unguentelor, a derivaților 5-nitrofuranului (furagin, furazolidon) a relevat un grad sporit de absorbție a substanțelor medicamentoase comparativ cu preparatele conținînd excipienți tradiționali.

In veterinărie se introduc forme medicamentoase noi — premixuri, destinate pentru acţiune în diferite sectoare ale tractului gastrointestinal, conţinînd antibiotice, vitamine, aminoacizi, microelemente. Se administrează împreună cu hrana. Folosirea premixurilor contribuie la sporirea masei animalelor, mărirea lactaţiei femelelor.
Dependent de locul unde se dizolvă în organism premixurile, în componenţa lor se includ diferiţi coloranţi: tartrazină (culoare galbenă) — în premixurile destinate să acţioneze în stomac, amarant (roşie) — în cele destinate spre a-şi exercita acţiunea în sectorul superior al intestinului, indigo (culoare albastră) — în preparatele menite să acţioneze în sectorul intermediar al intestinului.

BIBLIOGRAFIE

Farmacopeea Română.— Ed. a 11-a.— Bucureşti: Ed. medicală, 1976.— Suplimente (1981, 1984).

Fica C. Îndreptar practic pentru prepararea medicamentelor.— Bucureşti: Ed. medicală, 1983.— 439 p.

Grecu I., Curea E. Stabilitatea medicamentelor.— Bucureşti: Ed. medicală, 1987.— 373 p.

Grecu I., Popovici V. Substanţe farmaceutice auxiliare.— Timişoara: Ed. Făclia, 1988.— 239 p.

Ionescu Stoian şi a. Tehnica farmaceutică/Ionescu Stoian, Ciocănelea V., Adan L., Rub-Saidac A., Ban I., Georgescu E., Savopol E.— Bucureşti: Ed. didactică şi pedagogică, 1974.— 743 p.

Leucuţă S. Introducere în biofarmacie.— Cluj-Napoca: Dacia, 1975.— 230 p.

Leucuţă S. Farmacocinetica în terapia medicamentelor.— Bucureşti: Ed. medicală, 1989.— 271 p.

Popovici A. Unguente farmaceutice.— Bucureşti: Ed. medicală, 1980.— 345 p.

Popovici A., Ban I. Supozitoare.— Bucureşti: Ed. medicală, 1988.— 262 p.

Popovici A. şi a. Preparate farmaceutice/ Popovici A., Găfiţanu E., Suciu G., Motocescu R.— Bucureşti: Ed. medicală, 1987.— 711 p.

Stănescu V. Tehnica farmaceutică.— Bucureşti: Ed. medicală, 1983.—487 p.

Croves I. M. Parenteral technology manual. Second edition.— Chicago: Interpharm Press, 1988.— 231 p.

Алюшин М. Т. и др. Синтетические полимеры в отечественной фармацевтической практике /М. Т. Алюшин, А. И. Артемьев, Ю. Г. Тракман.— М.: Медицина, 1974.— 152 с.— Библиогр. с. 76—80 (79 назв.) и с. 148—151 (68 назв.)

Гендролис А.-Ю. А. Глазные лекарственные формы в фармации.— М.: Медицина, 1988.— 256 с.

Государственная Фармакопея Союза Советских Социалистических Республик /Мин-во здравоохранения СССР.— 11-е изд.— М.: Медицина, 1987.— Вып. 1: Общие методы анализа.— 1987.—333 с.— Вып. 2: Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье.— 1990.— 397 с.

Машковский М. Д. Лекарственные средства. Пособие по фармакотерапии для врачей: В 2-х ч.— К.: Картя молдовеняскэ, 1989.— Ч. I.— 1989.— 542 с.— Ч. 2.— 1989.— 526 с.

Муравьев И. А. Технология лекарств: Учебник для фармац. фак. и ин-тов.— 3-е изд., перераб. и доп.— М.: Медицина, 1980.— Т. 1.— 1980.— 391 с.— Т. 2.— 1980.— 393—794 с.

Муравьев И. А. и др. Несовместимость лекарственных веществ /И. А. Муравьев, Д. В. Козьмин, А. Н. Кудрин.— М.: Медицина, 1978.— 240 с.

Тенцова А. И., Ажгихин И. С. Лекарственная форма и терапевтическая эффективность лекарств: (Введ., в биофармацию).— М.: Медицина, 1974.— 336 с.— Библиограф. с. 309—334.

Тенцова А. И., Грецкий В. М. Современные аспекты исследования и производства мазей.— М.: Медицина, 1980.— 192 с.— Библиогр. с. 178—191 (228 наз.).

CUPRINS

Bun de tipar 17.07.92.
Formatul 60×90 1/16
Hîrtie de tipar. Garnitura literară.
Tipar înalt Coli de tipar 24,50
Impr. crom.-conv. 24,50. Coli editoriale 29, 93
Ţirajul 1000 Comanda nr. 695
Preţul 186 rub. 57 cop.

Editura «Universitas»
Chişinău, bd. Ştefan cel Mare, 180,

Tipografia Centrală, 277068, or. Chişinău, str. Florilor, 1,

Diug E., Trigubenco I.

D 64 Tehnologia medicamentelor în farmacie: Man. pentru studenţii în farmacie.— Ch.: Universitas, 1992.—392 p.: il.

ISBN 5—362—00927—3

Manualul reflectă realizările ştiinţei farmaceutice bazate pe concepţia biofarmaceutică a formei medicamentoase. Sînt expuse metode ştiinţific argumentate de preparare a medicamentelor în condiţii de farmacie.
Destinat studenţilor în farmacie.

D $\frac{4107030000—076}{M751(10)—92}$ CZU 615 (075.8)

ISBN 5—362—00927—3